

Значення $\alpha\beta$ T-клітин у розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2021;16(2):173-192. doi: 10.22141/2224-0551.16.2.2021.229884

Резюме. У літературному огляді наведені сучасні уявлення стосовно ролі $\alpha\beta$ T-клітин, які представлені основними групами: $CD4^+$ -, $CD8^+$ T-лімфоцитами та двічі негативними $CD4^-CD8^-$ T- і двічі позитивними $CD4^+CD8^+$ T-клітинами адаптивної імунної системи організму, у розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні. Відповідно до сучасної концепції ожиріння асоціюється з гіпертрофією адипоцитів, порушенням адипогенезу, розвитком метазапалення жирової тканини, що відрізняється в ранній адаптивній фазі швидкою реактивацією T-клітин пам'яті. Фізичний зв'язок клітин, що виконують функцію накопичення енергії, із клітинами імунологічної пам'яті являє собою особливий механізм виживання організму в періоди дефіциту харчування. Надлишок жирової тканини і поява прозапальних гіпертрофованих адипоцитів змінюють спектр і співвідношення продукованих адіпокінів і цитокінів, що призводить до рекрутування й активації прозапальних імуніцитів і виснаження пулу протизапальних клітин вродженої й адаптивної імунної системи в жировій тканині. Зміни представництва резидентних рекрутованих імунних клітин, у жировій тканині під час ожиріння характеризуються акумуляцією прозапальних клітин (нейтрофіли, M_1 -Мф, тучні, NK-, Th_1 -, Th_{17} -, Th_{22} -клітини) і виснаженням регуляторних і протизапальних популяцій (еозинофіли, M_2 -Мф, ICL2, iNKT, $\gamma\delta$ T-, Th_2 -, Treg-, V_γ -клітини). Надлишкова продукція IFN- γ і TNF- α призводить до розвитку інсулінорезистентності, а IL-17 — до деградації екстрацелюлярного матриксу жирової тканини і порушення адипогенезу. При ожирінні $CD8^+$ T-клітини і M_1 -Мф елімують гіпертрофовані адипоцити. Зниження активності Treg-клітин збільшує прозапальний потенціал жирової тканини. Незважаючи на досягнуті успіхи в розкритті ролі адаптивної імунної системи при розвитку ожиріння, до сьогодні не ідентифіковані асоційовані з ожирінням антигени жирової тканини, механізми їх генерації, не визначена роль більшості тканиноспецифічних алармів; не відомі механізми, що визначають час, послідовність й активність рекрутування різних типів імуніцитів. Наведені дані сучасних досліджень імунітопатогенезу метазапалення жирової тканини і створення лікарських засобів, що дозволять підвищити ефективність й індивідуалізувати протизапальну терапію у хворих з ожирінням.

Ключові слова: адаптивна імунна система; T-лімфоцити; метазапалення; ожиріння; діти

Скорочення: ВЖТ — вісцеральна біла жирова тканина; ІМТ — індекс маси тіла; ЛПНЩ — ліпопротеїни низької щільності; НЖК — насичені жирні кислоти; ПЖТ — підшкірна біла жирова тканина; ЕКТ — епітеліальна клітина тимуса; АСС1 — ацетил-КоА-карбоксилаза 1 (acetyl-CoA-carboxylase); АСКR1 — атипичний хемокіновий рецептор 1 (atypical chemokine receptor 1); АDRB3 — ген β_3 -адренорецептора (adrenoreceptor beta 3); АHR — арильний вуглеводневий рецептор

(aryl hydrocarbon receptor); ВАТF — АТФ-подібний фактор транскрипції основної лейцинової блискавки (basic leucine zipper ATF-like transcription factor); ССL2 — ліганд 2 С-С-мотиву (C-C motif ligand 2), або MCP1 — моноцитарний хемоатрактантний протеїн 1 (monocyte chemoattractant protein 1); СRТC1 — CREB-регульований транскрипційний коактиватор 1 (CREB-regulated transcription coactivator 1); СSФ2 — колоніестимулюючий фактор 2 (colony stimulating

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, 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 Олександрівна, кандидат медичних наук, асистент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; конт. тел.: +38 (099) 978-16-59.

For correspondence: Hanna Nikulina, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 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.

factor 2); **CTLA4** — цитотоксичний Т-лімфоцитарний антиген 4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4); **CXADR** — рецептор Коксаки й аденовірусу (CXADR Ig-like cell adhesion molecule); **DARC** — хемокіновий рецептор антигена Duffy (Duffy antigen receptor for chemokines); **DC** — дендритна клітина; **ECM** — екстрацелюлярний матрикс (extracellular matrix); **GATA** — GATA-зв'язуючий протеїн (GATA-binding protein); **HFD** — дієта з високим вмістом жиру (high-fat diet); **HIF-1 α** — індукований гіпоксією фактор 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α); **ICOS** — коstimулятор індукібельних Т-клітин (inducible T-cell costimulator); **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** — інтерферонрегуляторний фактор (interferon regulatory factor); **IRS1** — субстрат 1 інсулінового рецептора (insulin receptor substrate 1); **isoLG** — ізолевугландин (isolevuglandin); **MAIT-клітини** — інваріантні Т-клітини, асоційовані зі слизовою оболонкою (mucosal-associated invariant T); **MCP6** — протеаза 6 тучних клітин (mast cell protease 6); **MHC** — головний комплекс гістосумісності класу (major histocompatibility complex class); **MIP** — імунопептид, асоційований із МНС I класу (MHC class I associated immunopeptide); **MMP** — матриксна металопептидаза (matrix metalloproteinase); **M ϕ** — макрофаг; **NF- κ B** — ядерний фактор каппа-енхансер легкого ланцюга активованих В-клітин (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); **NK-клітини** — натуральні кілери; **PPAR** — рецептор, що активується проліфератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor); **ROR γ t** — транскрипційний фактор, пов'язаний із рецептором ретиноевої кислоти (retinoic acid receptor-related orphan receptor γ t); **PRDM1** — протеїн 1 PR-домену цинкового пальця (PR/SET domain 1); **SAA** — сироватковий амілоїд (serum amyloid A); **SLC2A4/GLUT4** — транспортер глюкози 4 (solute carrier family 2 member 4); **STAT** — сигнальний трансдуктор й активатор транскрипції (signal transducer and activator of transcription); **TCR** — Т-клітинний рецептор (T-cell receptor); **TGF** — трансформуючий фактор росту (transforming growth factor); **TNF** — фактор некрозу пухлини (tumor necrosis factor); **ZBTB16/PLZF** — фактор транскрипції цинкового пальця промієлоцитарної лейкемії (zinc finger and BTB domain containing 16).

Вступ

Незважаючи на розроблені численні і різноманітні рекомендації щодо зниження маси тіла, епідемія ожиріння, початок якої пов'язують з 80-ми роками минулого століття, і в розвинених країнах, і в країнах, що розвиваються, набула глобального характеру [98]. Для посилення соціальної значущості цього пандемічного явища Fima Lifshitz та Jere Ziffer Lifshitz [69] ввели новий термін *globesity*. Ожиріння є основним цивілізаційним фактором, який несе ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу, неалкогольної жирової хвороби печінки, серцево-судинних [1, 2, 41, 64, 70,

127], алергічних та аутоімунних захворювань [115], тяжкого перебігу бактеріальних і вірусних інфекцій [36, 78], злоякісних неоплазм [58] та інших хронічних хвороб. Патогенетично ожиріння асоційоване з гіпертрофією адипоцитів, порушенням адипогенезу, розвитком метазапалення жирової тканини, що призводить до виникнення порушень обміну ліпідів і глюкози. Ключову роль у розвитку метазапалення жирової тканини, індукованого ожирінням, відіграють прозапальні клітини, у тому числі й субпопуляції $\alpha\beta$ T-клітин адаптивної імунної системи організму [81, 84, 122, 137].

Конвенціональні Т-клітини в міру своєї здатності продукувати цитокіни і хемокіни, що залучають ефекторні імуніцити, є ключовими регуляторними та прозапальними ефекторними факторами метазапалення жирової тканини [46, 49, 141]. Seong-Ji Han та співавт. [43] продемонстрували, що ВЖТ діє як резервуар для Т-клітин пам'яті, що мають виражений проліферативний, ефекторний і протективний потенціал. Автори показали, що ця ВЖТ містить всі основні підмножини Т-клітин пам'яті і дані Т-клітини пам'яті мають здатність активно поглинати жирні кислоти. Автори вважають, що Т-клітинна сукупність ВЖТ може являти собою систему ранньої адаптивної імунної відповіді, що відрізняється швидкою реактивацією Т-клітин пам'яті. Фізичний зв'язок клітин, що виконують функцію накопичення енергії, з клітинами імунологічної пам'яті являє собою особливий механізм виживання організму в періоди дефіциту харчування.

У пропонованому огляді розглянуті механізми рекрутування Т-клітин у жирову тканину та їх роль у розвитку метазапалення при розвитку ожиріння.

1. Коротка характеристика $\alpha\beta$ T-клітин

Сукупність $\alpha\beta$ T-клітин є високогетерогенною популяцією лімфоцитів, що представлена основними групами: CD4⁺-, CD8⁺-Т-лімфоцитами і двічі негативними CD4⁻CD8⁻-Т- і двічі позитивними CD4⁺CD8⁺-Т-клітинами [40].

Попередники тимоцитів із кісткового мозку мігрують у кору вилочкової залози і взаємодіють із кортикальними ЕКТ. Тимоцити в тимусі виживають тільки за умови взаємодії їх ТCR із продуктами МНС інших клітин. У корі вилочкової залози тимоцити знаходяться у взаємодії з молекулами МНС ЕКТ, у медулярній речовині — із молекулами МНС M ϕ або DC. Незрілі тимоцити становлять собою двічі негативні CD4⁻CD8⁻-Т-лімфоцити, оскільки в них відсутні молекули CD4, CD8 на поверхні їх клітинної мембрани. У результаті V(D)J-реаранжування тимоцитів формується ТCR, разом з яким на поверхні Т-клітин починають одночасно експресуватись молекули CD4 та CD8. Двічі позитивні CD4⁺CD8⁺-Т-клітини, що утворились, взаємодіють із презентуючими антигенами МНС тимусних епітеліальних клітин. Тимоцити, ТCR яких не здатні взаємодіяти з комплексом «антиген/МНС», гинуть у результаті апоптозу (позитивна тимусна селекція). Позитивно відібрані Т-клітини мігрують у мозкову речовину тимусу, де піддаються негативному відбору, тобто тимоцити,

TCR яких мають високий афінитет до комплексу «антиген/МНС», також гинуть у результаті апоптозу. Двічі позитивні CD4⁺CD8⁺-Т-клітини проходять подальшу диференціацію в CD4⁺-Т- і CD8⁺-Т-клітини. Тільки невелика частина (від 3 до 5 %) тимоцитів стає зрілими Т-лімфоцитами (рис. 1) [44].

Сукупність CD4⁺-Т-лімфоцитів є гетерогенною популяцією, яка складається з Th₁-, Th₂-, Th₉-, Th₁₇-, Th₂₂-, Treg- і T_{FH}-клітин [40].

Субпопуляція CD8⁺-Т-клітин організована цитотоксичними Т-лімфоцитами, які здатні продукувати перфорин, гранзими й здійснювати цитоліз цільових клітин. Субпопуляції CD8⁺-Т-клітин подібні групам CD4⁺-Т-лімфоцитів (табл. 1) [60, 101].

Залежно від стадії диференціювання серед CD8⁺-Т-клітин виділяють: TN — наївні CD8⁺-Т-клітини, T_{SMM} — CD8⁺-Т-клітини пам'яті стовбурових клітин; T_{CM} — CD8⁺-Т-клітини центральної пам'яті; T_{EFF} — ефекторні CD8⁺-Т-клітини; T_{EM} — CD8⁺-Т-клітини ефекторної пам'яті [60, 101].

Функціонально αβТ-клітини є організаторами й ефекторами адаптивної імунної системи, які формують специфічну відповідь на антигенний вплив. Так, CD4⁺-Т-клітини індуюють синтез антигенспецифічних антитіл В-лімфоцитами, а цитотоксичні CD8⁺-Т-клітини лізують інфіковані, мутовані й ракові клітини. Адаптивна імунна відповідь індукується Т-клітинами після рекогніції ними антигена, представленого антиген-презентуючими клітинами спільно з продуктами МНС:

CD4⁺-Т-клітини беруть участь у рекогніції антигенів, презентованими молекулами МНС II класу, а CD8⁺-Т-клітини — молекулами МНС I класу (рис. 2) [44].

При фізіологічній масі тіла в жировій тканині людини Т-клітини становлять близько 10 % від всієї популяції стромальних клітин (дві третини припадає на CD4⁺-Т-клітини, а одна третина — на CD8⁺-Т-клітини). У структурі імуніцитів пул αβТ-клітин є другою за величиною популяцією імуніцитів у ВЖТ після сукупності Мф. Значна частина CD4⁺- і CD8⁺-Т-клітин у жировій тканині знаходиться в активованому стані (CD25⁺ і/або CD69⁺), і рівень вмісту активованих Т-лімфоцитів позитивно корелює з ІМТ. Резидентні CD4⁺-Т-клітини жирової тканини характеризуються активованим фенотипом пам'яті CD45RO⁺CD69⁺ [114].

Незвичайною особливістю популяції Т-клітин у жировій тканині є обмежений репертуар їх ТCR. Звуження спектра репертуару ТCR, імовірно, свідчить про те, що існує певний набір антигенів, які мають тканиноспецифічність і здатність активувати Т-клітини в жировій тканині. Відповідно до цієї гіпотези розвиток ожиріння паралельно зі збільшенням надлишку жирової тканини супроводжується посиленням генерації специфічних неоантигенів, які індуюють адаптивну імунну систему і викликають збільшення кількості прозапальних Т-клітин у жировій тканині [33, 35].

Продемонстровано, що в експериментальних тварин субпопуляція CD8⁺-Т-клітин вірогідно збільшується вже на шостому тижні HFD [83],

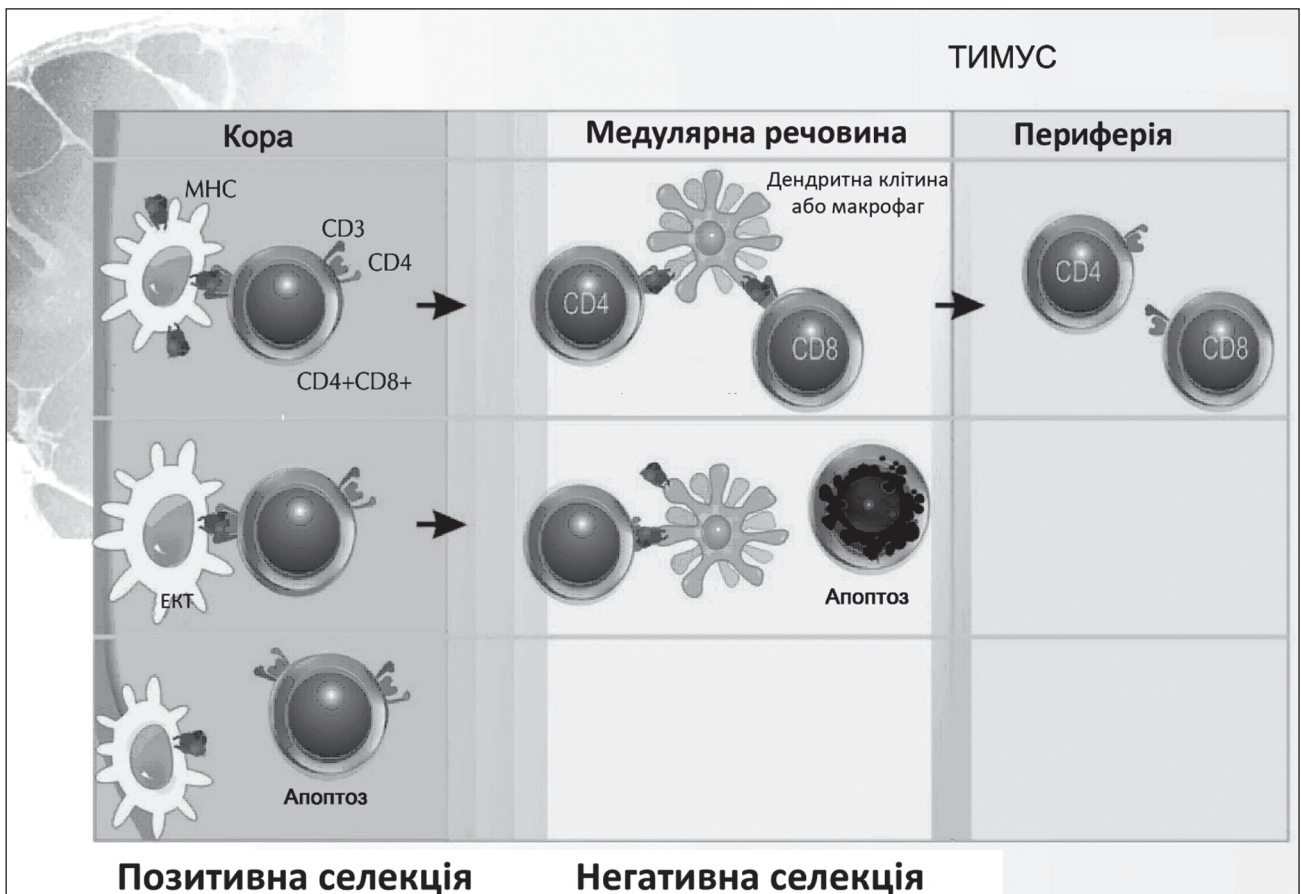


Рисунок 1. Механізми центральної толерантності Т-клітин [20]

Таблиця 1. Коротка характеристика субпопуляцій CD4⁺ Т-лімфоцитів [8, 39, 40, 96]

Субпопуляції	Індукуючі цитокіни	Фактори транскрипції	Сигнатура хемокинових рецепторів	Секретовані цитокіни	Основна функція
CD4⁺-Т-лімфоцити					
Th ₁	IL-12 IFN-γ	STAT1, STAT4, Tbet	CCR6 ⁺ CCR4 ⁺ CXCR3 ⁺	IFN-γ, IL-2	Активіція Mφ Допомога CD8 ⁺ -Т клітинам
Th ₂	IL-4	STAT6, GATA3	CCR6 ⁺ CCR4 ⁺ CXCR3 ⁻	IL-4, IL-5, IL-9, IL-13	Рекрутинг еозинофілів Організація запалення 2-го типу
Th ₉	IL-4, TGF-β	STAT6, PU.1, IRF4		IL-9, IL-10	Допомога мукозальним В-клітинам (індукція синтезу IgA)
Th ₁₇	TGF-β IL-1-β, IL-6, IL-21, IL-23	STAT3, ROR-γT	CCR6 ⁺ CCR4 ⁺ CXCR3 ⁻ CCR10 ⁻	IL-17, IL-6	Посилення нейтрофільної реакції Допомога мукозальним В-клітинам (індукція синтезу IgA)
Th ₂₂	IL-6, TNF-α	AhR	CCR6 ⁺ CCR4 ⁺ CXCR3 ⁻ CCR10 ⁺	IL-22, TNF-α?	Проліферація Т-клітин
T _{FH}	IL-6, IL-21, TGF-β	STAT3, BCL6	CXCR5 ⁺	IL-4, IL-21 та інше	Допомога В-клітинам (переключення синтезу антитіл із класу IgM на класи IgG, IgA та IgE; дозрівання афінності антитіл)
Treg	TGF-β	STAT5, FOXP3	CCR2 ⁺ CCR4 ⁺	TGF-β, IL-10, IL-35	Супресія Т-клітинної відповіді Допомога мукозальним В-клітинам (індукція синтезу IgA)
CTL		EOMES (Eomesodermin)		IL-2, IFN-γ, гранзим В, перфорин	Кілінг інфікованих клітин
CD8⁺-Т-лімфоцити					
Tc ₁		Tbet	CXCR3 ⁺	IFN-γ, перфорин, гранзими	Цитоліз інфікованих та пухлинних клітин
Tc ₂		GATA3	CCR4 ⁺	IL-4, IL-5, IL-9, IL-13	Захист від позаклітинних бактерій
Tc ₁₇		ROR-γT	CCR6 ⁺ CCR4 ⁺	IL-17, IL-6	Захист від позаклітинних бактерій, у тому числі і грибів
Tc ₂₂		AhR	CCR6 ⁺ CCR4 ⁺ CCR10 ⁺	IL-22, TNF-α	Захист від позаклітинних бактерій
T _{FH}		STAT3, BCL6	CXCR5 ⁺	IL-21	Допомога В-клітинам
Treg		STAT5, FOXP3	CCR2 ⁺ CCR4 ⁺	TGF-β, IL-10	Супресія Т-клітинної відповіді
CTL		EOMES (Eomesodermin)		IL-2, IFN-γ, гранзим В, перфорин	Кілінг інфікованих клітин

тоді як акумуляція $CD4^+$ -Т-клітин в епідидимальній ВЖТ відбувається тільки після накопиченням Мф і їх пул збільшується через 10 тижнів після початку HFD [112]. Комбінований дефіцит $CD4^+$ - і $CD8^+$ -Т-клітин у мишей з ожирінням супроводжується більш низьким рівнем запальної реакції, ніж у мишей дикого типу [53].

Рекрутування Т-клітин у жирову тканину при ожирінні опосередковане дією хемокінів CCL5, CCL6, CCL20, які активно продукуються гіпертрофованими адипоцитами. При ожирінні резидентні Т-клітини ВЖТ проявляють виражену клональну експансію, індуковану специфічними для ВЖТ антигенами, походження яких, як передбачається, асоційоване з функціонуванням протеасом [14, 115]. Як правило, Т-клітини як у мишей, так і в осіб з ожирінням накопичуються переважно в межах ВЖТ. Медикаментозне виснаження популяції Т-клітин за допомогою анти-CD3-антитіл обмежує активність метазапалення і підвищує чутливість тканин до дії інсуліну [54].

2. $CD4^+$ -Т-клітини

Наївні $CD4^+$ -Т-клітини диференціюються в різні клітини, що мають спеціалізовані імунні функції. Цитокінове мікросередовище, створюване антигенпрезентуючими клітинами, задає напрям каналізування

цитодиференціювання наївних $CD4^+$ -Т-клітин. Під дією цитокінів IL-12 та IFN- γ , які активують фактори транскрипції STAT4, STAT1 і сприяють індукції T-bet, наївні $CD4^+$ -Т-лімфоцити диференціюються в Th_1 -клітини, що продукують IFN- γ ; під впливом IL-4, що активує STAT6, який сприяє індукції чинника транскрипції GATA3 і cMaf, — у Th_2 -клітини; під впливом IL-4, TGF- β , які індукують STAT6, PU.1, IRF4, — у Th_9 -клітини; під дією TGF- β , IL-6 й IL-23, які, активуючи фактори транскрипції STAT3 і ROR γ t, викликають продукцію IL-17A, IL-17F і IL-22, — у Th_{17} -клітини; під дією IL-6, TNF- α , які, активуючи фактори транскрипції AhR, — у Th_{22} -клітини; під впливом TGF- β , що індукують фактор транскрипції FOXP3, — у Treg-клітини, що секретують IL-10 і TGF- β [71, 74, 91, 102, 120]. Відіграють ключову роль в адаптивній імунній системі, основними прозапальними Т-клітинними субпопуляціями є Th_1 -, Th_{17} -клітини: Th_1 -клітини за рахунок продукції IFN- γ змінюють транскрипцію численних інтерферонзалежних генів (GAS); Th_{17} -клітини за рахунок продукції IL-17A підсилюють рекрутинг нейтрофілів у вогнище ураження [71, 74].

При ожирінні у відповідь на метаболічно обумовлену адаптацію $CD4^+$ -Т-клітини акумулюються в жировій тканині людини, демонструючи активований

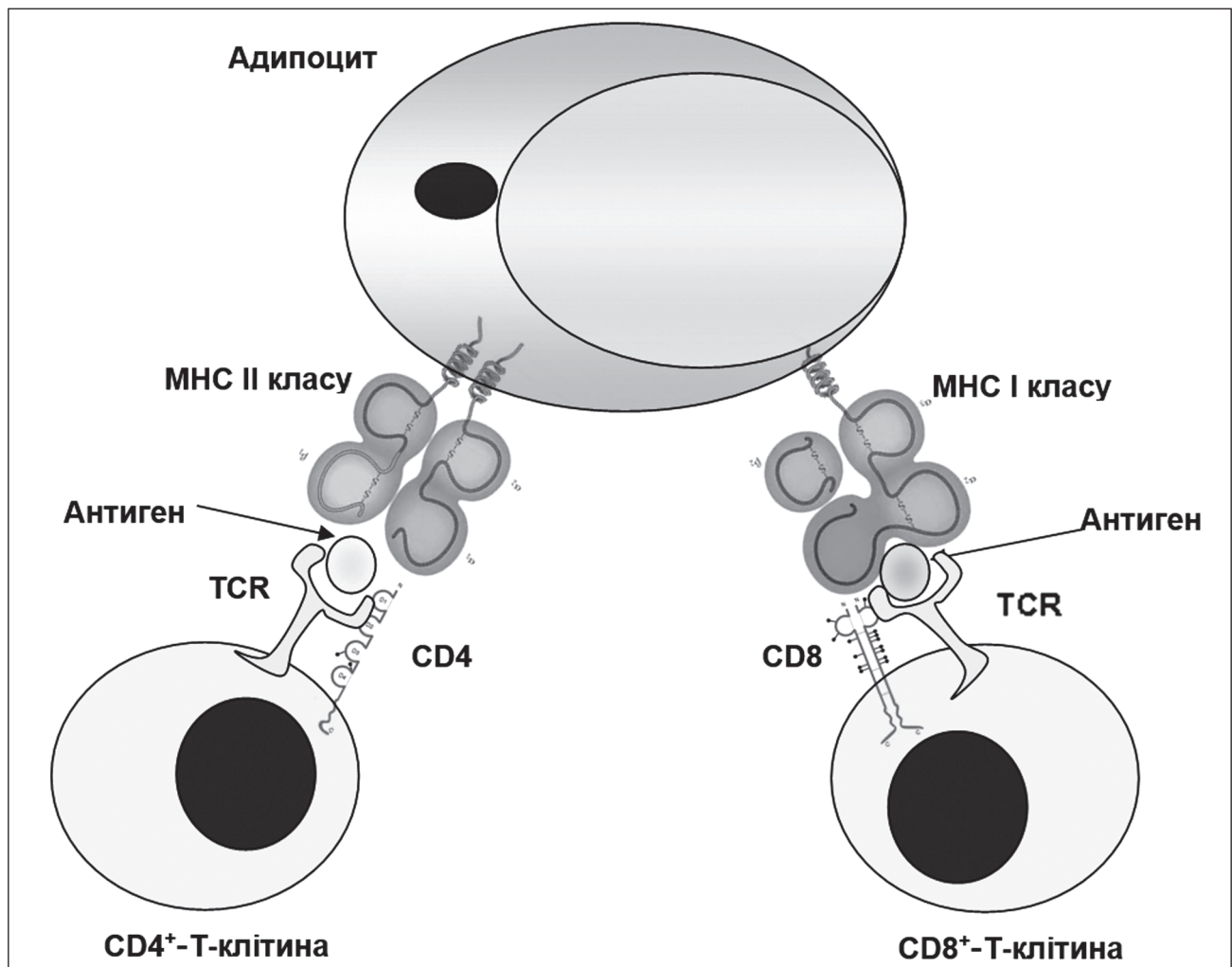


Рисунок 2. Взаємодія $CD4^+$ - і $CD8^+$ -Т-клітин з антигенпрезентуючим адипоцитом у жировій тканині

фенотип CD25⁺, а циркулюючі CD4⁺-Т-клітини беруть фенотип ефекторної пам'яті (CXCR-3⁺CD62L⁻) [114]. Розвиток ожиріння супроводжується значним збільшенням кількості Th₁- і Th₁₇-клітин і зменшенням представництва Th₂-клітин, Treg-клітин у жировій тканині [4].

2.1. Th₁-клітини

Критичними цитокінами, що визначають цитодеферинціювання наївних CD4⁺-Т-клітин у Th₁-лімфоцити, є IL-12 і IFN-γ. Активація Th₁-клітин асоційована з факторами транскрипції STAT4 і STAT1 [120].

Розвиток ожиріння асоційований зі збільшенням представництва Th₁-клітин у жировій тканині. В осіб з ожирінням кількість Th₁-клітин жирової тканини в 10–20 разів вище, ніж кількість клітин Th₁₇, Th₂ або Treg, і високо корелює зі значенням IMT [77]. Особливо високий вміст Th₁-клітин відзначається в епідидимальній ВЖТ [111]. Для осіб з ожирінням характерна наявність значного пулу CD4⁺-Т-клітин ВЖТ і ПЖК, які експресують фактор транскрипції T-bet і продукують значні обсяги IFN-γ, що вказує на виражену Th₁-поляризацію Т-клітин жирової тканини [126].

Експериментальні миші IL-12p35^{null}, у яких спостерігається дефіцит Th₁-клітин, відрізняються високою чутливістю тканин до дії інсуліну [54]. Адаптивний трансфер Th₁-клітин мишам із дефіцитом αβТ-клітин, які отримують HFD, сприяє підвищенню рівня активності запального процесу [53]. У мишей із нокаутом гена *T-bet*, що кодує фактор транскрипції, який визначає розвиток Th₁-клітин, знижений рівень вмісту і Th₁-асоційованих цитокинів і підвищений рівень мРНК GATA-3 і Th₂-асоційованих цитокинів. Вважають, що метаболічні порушення в мишей із дефіцитом експресії гена *T-bet* пов'язані з підвищеною експресією генів лептину, Pparg і C/EBPα. Також у жировій тканині в мишей *T-bet*^{-/-} спостерігається високий рівень експресії мРНК IL-6, але не мРНК IL-1β і TNF-α. Основними продуцентами IL-6 у жировій тканині мишей *T-bet*^{-/-} є адипоцити і стромальні клітини [56]. Блокування накопичення і функціональності активності Th₁-клітин за рахунок нокауту генів *T-bet* [111] і *IFN-γ* [94] супроводжується більш низьким рівнем метазапалення жирової тканини і глюкозотолерантністю в мишей.

Активація Th₁-клітин може здійснюватися як антигеннезалежним, так і антигензалежним способами. Основними індукторами антигеннезалежної активації Th₁-клітин є IL-12 і IFN-γ [130]. Антигензалежна активація обумовлена презентацією антигена Т-лімфоцитів антигенпрезентуючими клітинами. Адипоцити можуть функціонувати як антигенпрезентуючі клітини CD4⁺-Т-клітин жирової тканини. Необхідно підкреслити, що активовані CD4⁺-Т-клітини в подальшому додатково активують адипоцити, DC і Мφ, підвищуючи рівень експресії продуктів МНС II класу, тим самим утворюючи петлю позитивного оберненого зв'язку, яка посилює Th₁-асоційоване метазапалення жирової тканини. Виснаження молекул МНС II класу в адипоцитах або Мφ мишей з ожирінням супроводжується зниженням

кількості CD4⁺-Т-клітин (особливо CD4⁺-Т-клітин ефекторної пам'яті), рівня продукції IFN-γ у ВЖТ і підвищенням чутливості тканин печінки і м'язів до дії інсуліну [24, 133]. Цікавим є те, що в Th₁-клітин при ожирінні спостерігається зниження різноманітності репертуару Vα-ланцюгів TCR, що свідчить про наявність олігоклональної експансії даних клітин у жировій тканині, тоді як у Th₁₇-клітин зберігається спектр різноманітності TCR [128].

При ожирінні Th₁-клітини є основним продуцентом IFN-γ у жировій тканині [57]. У мишей й осіб з ожирінням спостерігається підвищена активність продукції IFN-γ у жировій тканині. Підвищення вмісту IFN-γ у жировій тканині в мишей відзначається вже на другому тижні HFD і супроводжується зниженням вмісту Treg-клітин у жировій тканині за рахунок пригнічення синтезу IL-33 [24].

Інтерферон IFN-γ підсилює інфільтрацію жирової тканини Мφ і сприяє виникненню короноподібних утворень. Також IFN-γ індукує вивільнення з адипоцитів хемокіну CXCL10, який є лігандом хемокінового рецептора CXCR3, що експресується DC, Мφ, Th-, цитотоксичними Т-, НК-клітинами. Його взаємодія з даним рецептором привертає увагу CXCR3⁺-імуніцитів до жирової тканини, сприяючи підвищенню активності метазапалення (рис. 3) [5, 130].

Стимуляція IFN-γ клітинних ліній адипоцитів пригнічує кліренс глюкози, помітно знижуючи експресію сигнальних білків інсуліну, включаючи інсуліновий рецептор, субстрат IRS-1 і транспортер SLC2A4/GLUT4. Дефіцит IFN-γ запобігає розвитку цукрового діабету 2-го типу в мишей з ожирінням [15].

При ожирінні в дітей перехід до Th1-цитокінового профілю запалення, який характеризується переважною продукцією IFN-γ, асоційований із розвитком інсулінорезистентності та неалкогольного стеатогепатиту незалежно від антропометричних характеристик та інших метаболічних характеристик на відміну від дорослих індивідумів [86].

2.2. Th₂-клітини

Th₂-клітини експресують характерний фактор транскрипції GATA3 і продукують IL-4, IL-5 та IL-13 за рахунок активації факторів транскрипції STAT5 і STAT6 [91]. Однак не тільки Th₂-клітини жирової тканини є продуцентами IL-4, даний інтерлейкін секретується й еозинофілами [129], і адипоцитами [51].

Диференціювання наївних CD4⁺-Т-лімфоцитів у Th₂-клітини індукують IL-2 і IL-4, а в активації Th₂-клітин бере участь протизапальний цитокин IL-10 [71].

Вміст Th₂-клітин при фізіологічному стані жирової тканини значно вище в ПЖТ (але не ВЖТ), ніж у периферичному руслі крові людини [77]. Розвиток ожиріння супроводжується зниженням представництва субпопуляції Th₂-клітин у ВЖТ. Продемонстровано, що в мишей вже на третьому тижні HFD відбувається зниження кількості Th₂-клітин у ВЖТ, а трансфер продукуючих IL-4 і IL-13 Th₂-клітин, виділених із ВЖТ мишей дикого типу, мишам із дефіцитом лімфоцитів (Ragnull), які отримують HFD, супроводжується зни-

женням загальної маси тіла і ступеня інсулінорезистентності [23, 128].

На відміну від мишей у людей при розвитку ожиріння представництво експресуючих GATA3 Th₂-клітин знижується у ВЖТ й одночасно збільшується в ПЖТ [139]. Зменшення кількості Th₂-клітин у жировій тканині при ожирінні сприяє розвитку метазапалення.

2.3. Th₁₇-клітини

Th₁₇-клітини є прозапальними клітинами, які експресують транскрипційні фактори ROR γ t і STAT3. Основною функцією Th₁₇-клітин є продукція цитокінів IL-17 (ізоформи IL-17A і IL-17F), IL-22, IL-23 і CSF-2. Оскільки IL-17R експресується на епітеліальних, ендотеліальних клітинах, моноцитах і Мф, IL-17 викликає потужну прозапальну відповідь, стимулюючи секрецію прозапальних молекул різного класу [120].

Необхідно відзначити, що джерелами IL-17 у жировій тканині, крім Th₁₇-клітин, є ILC, $\gamma\delta$ T- і MAIT-клітини [3].

Рекрутування Th₁₇-клітин у жирову тканину при ожирінні, імовірно, обумовлене впливом адипокіну [77], активацією пуринергічного рецептора P2X7 вільними молекулами АТФ [87] і функціонуванням CD11c⁺CD1c⁺DC жирової тканини [7].

Диференціація наївних CD4⁺-Т-лімфоцитів у Th₁₇-клітини обумовлена впливом IL-6, IL-21, IL-23 і TGF- β [12, 29]. Критичним фактором, що регулює диференціювання й активацію Th₁₇-клітин, є IL-23 [27]. IL-6, IL-23 і IL-21 фосфорилують й активують фактор транскрипції STAT3, що, зі свого боку, індукує експресію гена ROR γ t. Фактор транскрипції ROR γ t — це молекулярний фактор, що визначає розвиток Th₁₇-клітин. Транскрипційний комплекс ROR γ t/STAT3 обумовлює індукцію синтезу IL-17. Далі вплив IL-23 на Th₁₇-клітини активує і рекрутує в комплекс ROR γ t/STAT3-протеїн родини цинкового пальця PRDM1, що призводить до експресії сигнатурних генів Th₁₇-клітин [29].

Диференціація наївних CD4⁺-Т-клітин у Th₁₇-лімфоцити при ожирінні також пов'язана з функці-

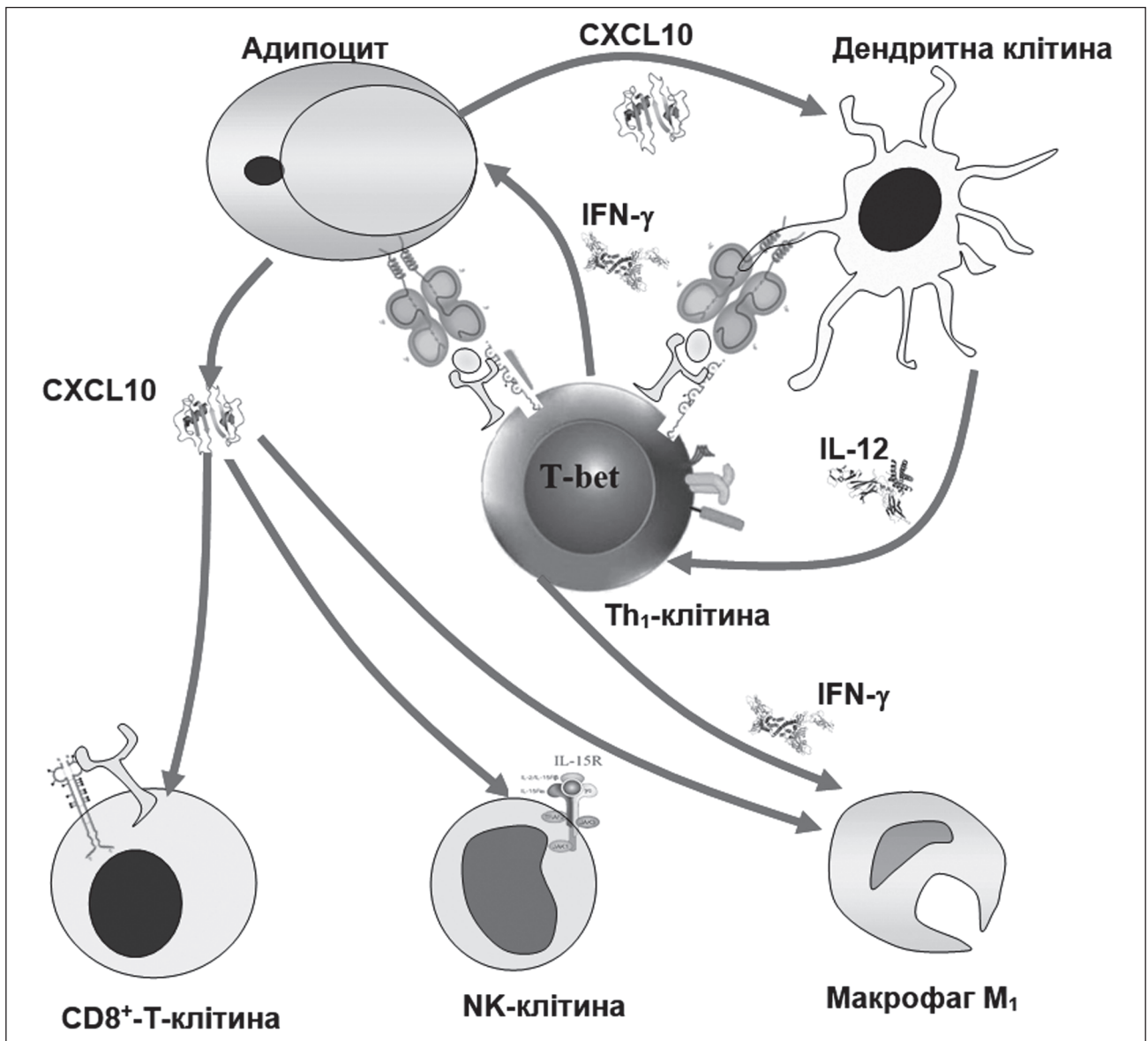


Рисунок 3. Участь Th₁₇-клітин у розвитку метазапалення жирової тканини

онуванням карбоксилази ACC1, яка активує синтез жирних кислот у CD4⁺-Т-клітинах пам'яті і контролює транскрипційну активність ROR γ t, посилюючи експресію гена *IL17* [28].

Залежно від цитокінового оточення диференціювання наївних CD4⁺-Т-клітин може призвести до формування двох пулів Th₁₇-клітин: патогенного і непатогенного [65]. Диференціація наївних CD4⁺-Т-клітин за наявності IL-6 і TGF- β призводить до появи Th₁₇-клітин з обмеженою патогенністю, які здатні одночасно продукувати як прозапальні IL-17A, IL-21, так і протизапальний IL-10. Для диференціювання Th₁₇-клітин з обмеженою патогенністю потрібна одночасна активація IL-6-залежного фактора транскрипції STAT3 і TGF β -залежного фактора транскрипції ROR γ t [47, 132]. Диференціація наївних CD4⁺-Т-клітин за наявності IL-1 β , IL-6 і IL-23 призводить до появи патогенних Th₁₇-клітин, маркером яких вважають експресію рецептора IL-1R1. Патогенність Th₁₇-клітин пов'язана з одночасною експресією двох факторів транскрипції — ROR γ t і Tbet, що призводить до поєднаної продукції IL-17 і IFN- γ . Після диференціювання Th₁₇-клітини набувають здатність експресувати IL-23R. Порушення IL-23 рецептора IL-23R визначає рівень проліферації і виживання клітин [13, 22, 38, 65].

Патогенні Th₁₇-клітини експресують численні гени (*Cxcl3*, *Ccl4*, *Ccl5*, *Csf2*, *Il3*, *Il22*, *Gzmb*, *Tbx21* і *Stat4*), які є і ключовими факторами Th₁₇-клітин [65] і продукують різноманітні інтерлейкіни (IL-17A, IL-17F, IL-26, IL-21, IL-22), IFN- γ , фактор росту CSF2, хемокіни (CCL20, CXCL1) і деякі MMP, які, зокрема, дозволяють Т-клітинам проникати в ЕСМ жирової тканини [6, 37].

Ожиріння супроводжується збільшенням кількості патогенних Th₁₇-клітин у ПЖТ і селезінці з одночасним зниженням їх представництва у ВЖТ. Популяція Th₁₇-клітин у ВЖТ при ожирінні значно менша, ніж пул Th₁₇-клітин [16, 29]. Особи з ожирінням та інсулінорезистентністю характеризуються значно більшим представництвом Th₁₇-клітин у ПЖК, ніж метаболічно здорові повні особи або особи з належною масою тіла [32]. У жінок з ожирінням відзначається більш високий рівень концентрації IL-17A і IL-23 у сироватці крові, але він не корелює з рівнем лептину або ІМТ [136].

Christian Jung і співавт. [48] продемонстрували, що при розвитку ожиріння в мишей, які отримують HFD, зміни вмісту IL-17 та інших прозапальних цитокінів у сироватці крові характеризуються фазовою динамікою цитокінів. Спочатку протягом перших 5 тижнів HFD рівень вмісту більшості Th₁-, Th₁₇-асоційованих цитокінів збільшується, а в подальшому їх концентрація поступово знижується.

IL-17 є основною ефекторною молекулою Th₁₇-клітин жирової тканини, яка бере участь у розвитку метазапалення, індукованого ожирінням. IL-17 індукує продукцію прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6, CSF-2 і TNF) і хемокінів (CXCL1, CXCL2, CXCL5, CCL2, CCL7, CCL20 і CXCL8/IL-8) матриксних металопротеїназ (MMP1, MMP3, MMP9 і MMP13) і антимікробних пептидів (β -дефензини, протеїни S-100) [85, 95]. Нейтралізація IL-17 специфічними антитілами вірогідно

знижує активність запальної відповіді, асоційованої з CD45⁺-Т-клітинами жирової тканини людини [9].

В адипоцитах людини IL-17 активує NLRP3/каспаза-1-залежні сигнальні шляхи, які зумовлюють дозрівання і вивільнення IL-1 β [93, 131]. Продемонстровано, що пригнічення активності NLRP3-інфламасоми за рахунок деацетилювання NLRP3 супроводжується зниженням продукції IL-1 β Мф жирової тканини. Активація NLRP3-інфламасоми НЖК, лептином сприяє розвитку метазапалення жирової тканини, інсулінорезистентності, атеросклерозу і ремоделювання стінок судин ВЖТ [131].

IL-17A стимулює генерацію і рекрутинг нейтрофілів, IL-17F — продукцію прозапальних цитокінів, хемокінів й антимікробних пептидів [95].

Установлено, що IL-17A також є важливим регулятором адипогенезу й обміну глюкози в мишей з ожирінням. IL-17 впливає на мезенхімальні стовбурові клітини і преадипоцити. Установлено, що IL-17 пригнічує диференціювання адипоцитів, пригнічуючи експресію проадипогенного фактора транскрипції C/EBP- α , рецепторів PPAR- γ (рис. 4) [3, 142]. Експериментальні дані свідчать, що IL-17 знижує чутливість клітин печінки людини до дії інсуліну і пригнічує активність поглинання глюкози клітинами скелетних м'язів [32].

2.4. Th₂₂-клітини

Субпопуляція Th₂₂-клітин представлена групою Т-лімфоцитів, що спеціалізуються на продукції IL-22. Факторами транскрипції, які сприяють диференціюванню наївних CD4⁺-Т-клітин у Th₂₂-клітини, є AhR і ROR γ t. Інгібуючий фактор транскрипції Th₂₂-клітин представлений молекулою T-bet [89].

Диференціація Th₂₂-клітин стимулюється IL-6 і TNF- α , а відзначено зниження TGF- β . Основними цитокіновими активаторами продукції IL-22 вважають IL-1 β , IL-6, IL-21 і IL-23 [135]. Продукція IL-22 Th₂₂-клітинами залежить від активації транскрипційного фактора AhR [45].

Крім IL-22, Th₂₂-клітини продукують IL-26, IL-33 і TNF- α [45]. Необхідно відзначити, що IL-22 продукується й іншими імунними клітинами, зокрема ILC3 і NK [108].

Розвиток ожиріння супроводжується збільшенням пулу Th₂₂-клітин як у жировій тканині, так і в периферичній крові людини [120]. В осіб з ожирінням спостерігається вірогідне збільшення кількості Th₂₂-клітин і концентрації в периферичній крові, причому особливо значуще підвищення їх представництва характерне при виникненні цукрового діабету 2-го типу [32]. Ruxing Zhao та співавт. [140] вважають, що Th₂₂-клітини відіграють визначальну роль у розвитку інсулінорезистентності за рахунок порушення функціонування β -клітин підшлункової залози.

Продемонстровано, що продукція Th₂₂-клітинами IL-22 сприяє метазапаленню жирової тканини, переважно за рахунок активації експресії IL-22R Мф. Взаємодія IL-22R Мф з IL-22 активує С-Jun-асоційовані сигнальні шляхи, що призводить до продукції прозапального IL-1 β [19]. Гепатоцити у відповідь на дію

IL-22 посилюють експресію білків гострої фази (сироватковий амілоїд А, α -антихімотрипсин, гаптоглобін і ліпополісахаридзв'язуючий протеїн), антиапоптотичних (BCL-2, BCL-XL, MCL1) і мітогенних протеїнів (циклін D1, циклінзалежна кіназа 4, p21) [45].

Однак, з іншого боку, системне застосування екзогенного IL-22 знижує ступінь проявів метаболічних порушень у мишей з ожирінням [97]. Продемонстровано, що IL-22 активно рекрутує в жирову тканину особливу субпопуляцію M2-Мф, які мають здатність експресувати атипичний хемокінетичний рецептор ACKR1. Рецептор ACKR1, також відомий як хемокінетичний рецептор антигена Duffy (DARC), взаємодіє з хемокінами широкого спектра класів CC і CXC. Дефіцит експресії гена *Ackr1* супроводжується розвитком запалення жирової тканини. Залучення в жирову тканину DARC⁺Ly6C^{lo} Мф призводить до пригнічення активності метазапалення [55].

2.5. Treg-клітини

Згідно з консенсусом експертів сигнатура Treg-клітини мишей характеризується як CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺. З огляду на те, що в периферичному руслі крові лю-

дини не всі Foxp3-експресуючі клітини несуть CD25-маркер і мають імуносупресивну активність, більш точною сигнатурою Treg-клітин людини вважають CD4⁺CD25^{hi}CD127^{lo}-Foxp3⁺ [72].

Субпопуляція CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg-клітин становить 5–20 % від загальної кількості CD4⁺-Т-клітин у периферичному лимфоїдному компартменті людини [138]. У фізіологічних умовах у мишачій жировій тканині більше половини субпопуляції CD4⁺-Т-клітин представлені Treg-клітинами [33, 35].

Людські CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітини організують три групи лімфоцитів, які відрізняються фенотипами, що залежать від рівня експресії генів *CD45RA* і *Foxp3*. Так, Treg-клітини спокою характеризуються сигнатурою CD45RA⁺Foxp3^{lo}, активовані Treg-клітини — CD45RA⁻Foxp3^{hi} і не-Treg-клітини — CD45RA⁻Foxp3^{lo}. На відміну від CD45RA⁺Foxp3^{hi}Treg-клітин спокою й активованих CD45RA⁻Foxp3^{lo}Treg-клітин, що чинять виражену супресивну дію, CD45RA⁻Foxp3^{lo}не-Treg-клітини є високоактивними продуцентами IL-17 [79].

З точки зору диференціації Treg-клітини поділяються на наївні клітини (nTreg), клітини центральної

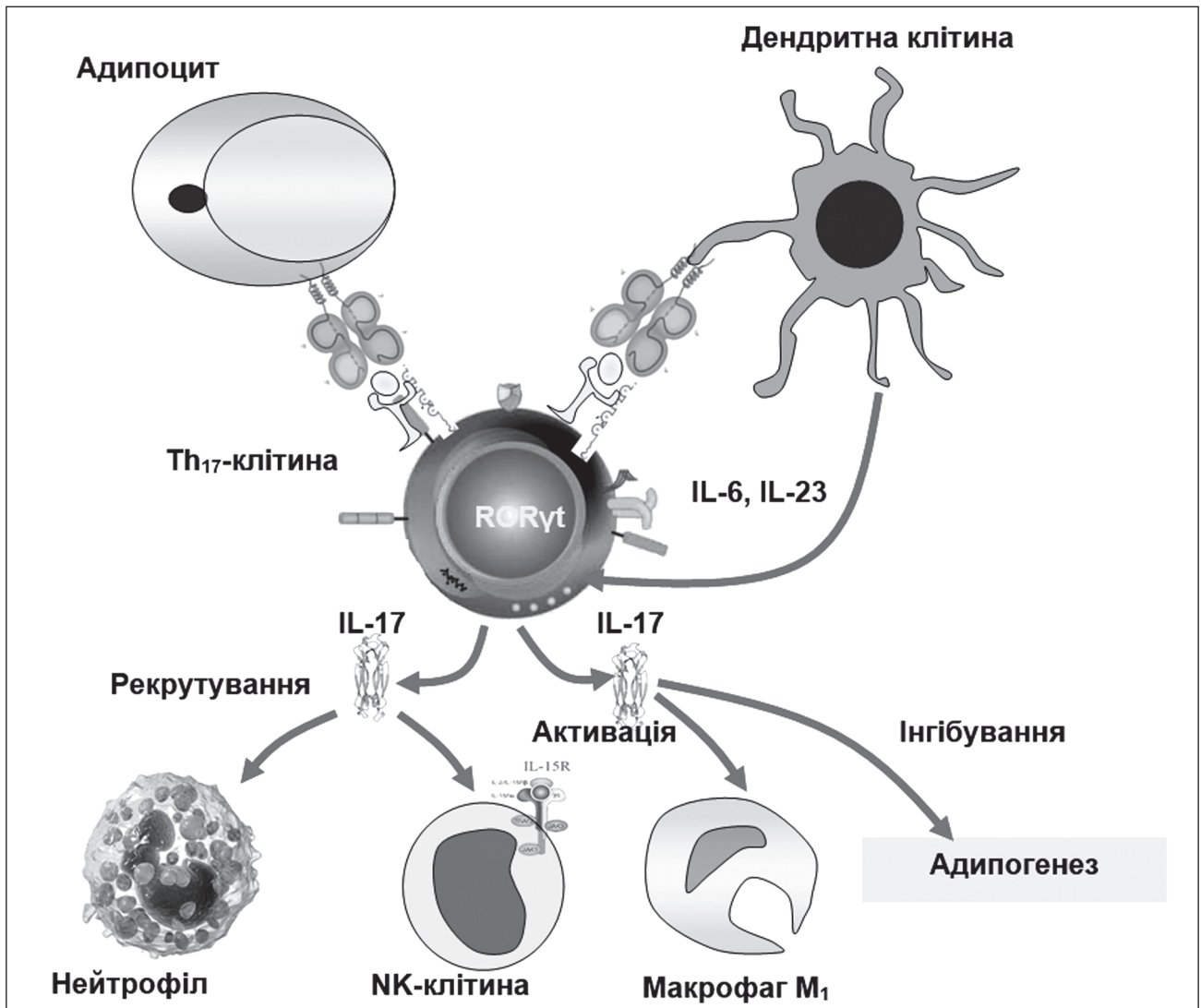


Рисунок 4. Участь Th₁₇-клітин у розвитку метазапалення жирової тканини

пам'яті (смTreg), клітини ефекторної пам'яті (emTreg) й ефекторні (eTreg) Treg-лімфоцити [105].

У фізіологічному стані жирової тканини популяція CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітин становить близько 50 % від усієї сукупності CD4⁺T-клітин ВЖТ [34].

Субпопуляція CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітин відіграє ключову роль у підтримці гомеостазу ВЖТ при фізіологічному стані жирової тканини. У 10-тижневих мишей у ВЖТ і ПЖТ на частку CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітин припадає 10–15 % від загальної популяції CD4⁺T-клітин. З віком відносний вміст CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітин у ВЖТ поступово збільшується і до 25-тижневого віку мишей досягає 40–50 %, а в ПЖТ зберігається приблизно на одному рівні упродовж усього життя [138]. У 30-тижневих мишей В6 приблизно 15 000–20 000 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітин знаходяться в одному грамі епідидимальної ВЖТ. Вважають, що введення лише 5000–10 000 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітин, отриманих від мишей дикого типу, які отримують звичайну дієту, мишам, що одержують HFD, може запобігти в останніх розвитку HFD-індукованого цукрового діабету [34]. Примітно, що у ВЖТ CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітини локалізуються поблизу IL-33-продукуючих мезенхімальних стромальних клітин [109].

Рекрутування CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітин забезпечують різні хемокіни. Експресія певних типів хемокінових рецепторів зумовлює напрямок міграції Treg-клітин: рецептор CCR4 сприяє їх міграції в шкіру, GPR15 — у кишечник, а CXCR3, LFA1, VLA4, CCR2, CCR5, CCR6, CCR8 — у зони запалення [105].

Диференціація наївних CD4⁺T-лімфоцитів у CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітини залежить від впливу IL-2, IL-4. Активація сигнальних каскадів IL-2/CD25/c-MAF/IL-4 і IL-4/STAT6/c-MAF/CD25 сприяє диференціюванню наївних CD4⁺T-лімфоцитів у CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітини. Крім активації диференціювання, IL-4, що здатний активувати фактор транскрипції STAT6, запобігає апоптозу Treg-клітин і сприяє їх виживанню [50]. Вважають, що під час диференціювання Treg-клітин у ВЖТ особливу роль відіграє IL-2, що продукується резидентними GalCer-активованими ZBTB16^{neg/lo}iNKT-клітинами [73]. У контролі над акумуляцією Treg-клітин у жировій тканині певну роль відіграють ILC2 за рахунок прямої взаємодії свого мембранозв'язаного ліганду ICOSL із ко-стимулюючою молекулою ICOS Treg-клітини [80].

В активації CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітин беруть участь IL-33, адренорецептори ADRB3. IL-33, що продукують адипоцити і стромальні клітини, підтримує функціонування Treg-клітин [11, 109]. Введення екзогенного IL-33 повністю скасовує запальний статус ВЖТ мишей з ожирінням, яке індуковане виснаженням пулу Treg-клітин. Делеція гена *ST2*, що кодує рецептор IL-33, у мишей супроводжується значним зниженням кількості Treg-клітин і у ВЖТ, і в ПЖТ [66]. Стимуляція блокатора ADRB3 супроводжується збільшенням вмісту протеїну C17orf59 в нових CD4⁺T-клітинах. Протеїн C17orf59 пригнічує коактиватор CRTCL1/mTORC1, тим самим безпосередньо сприяє індукції активності CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітин [50].

Установлено, що клітини Treg-субпопуляції ВЖТ відрізняються від Treg-клітин, що локалізуються в інших тканинах. Специфічною ознакою CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітин ВЖТ є експресія гена *PPAR-γ*. Цікавим є те, що Treg-клітини, суперекспресуючі *PPAR-γ*, локалізуються виключно у ВЖТ [18, 62, 106, 138]. *PPAR-γ* не експресується у Treg-клітин лімфоїдних тканин. Становить особливий інтерес те, що Treg-клітини ВЖТ суперекспресують *PPAR-γ*, який і є основним регулятором диференціювання адипоцитів. Рівень активності рецепторів *PPAR-γ* визначає функціональний фенотип Treg-клітин [18].

Активація рецептора *PPAR-γ* сприяє експресії фактора транскрипції Foxp3⁺ у нових CD4⁺T-клітинах, що і зумовлює їх диференціювання в Treg-клітини жирової тканини [88]. Сигнальні шляхи, асоційовані з рецептором *PPAR-γ*, задіяні в підтримці унікального фенотипу хемокінових рецепторів CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітин ВЖТ. Миші з нокаутом гена рецептора *PPAR-γ* в Treg-клітинах відрізняються значно зменшеним пулом Treg-клітин, але виключно у ВЖТ [18]. Для індукції експресії *PPAR-γ* в Treg-клітинах необхідна активація TCR. Експресію *PPAR-γ* в Treg-клітинах ВЖТ підсилюють IL-33 і фактори транскрипції IRF4 і BATF [59, 66]. Підвищена експресія *PPARγ* сприяє метаболізму НЖК і стимулює як акумуляцію CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітин ВЖТ, так і їх імуносупресивну активність [18].

Відмінними рисами Treg-клітини ВЖТ від Treg-клітин лімфоїдної тканини є: 1) високий рівень експресії хемокінових рецепторів CCR1, CCR2, CCR9, суперекспресія *Gm1960* (що індукується IL-10 ліганду CXCR2), рецептора IL-33, інтегрину αV, молекули адгезії активованих клітин лейкоцитів (Alcam); 2) активна продукція IL-10, хемокінів CXCL2, CCL6 і CXCL10; 3) низький рівень експресії CCL5 і CXCR3 [34]. Резидентні Treg-клітини ВЖТ продукують значні обсяги IL-10 і мають особливо високу чутливість до дії IL-10 за рахунок суперекспресії рецептора IL-10R. Відомо, що IL-10 інгібує TNF-α-індуковану експресію генів *IL6*, *CCL5*, *SAA3*, *MMP3* і сприяє фосфорилуванню субстрату IRS1, а отже, відновлює в адипоцитах рівень TNF-α-інгібованої експресії *SLC2A4/GLUT4* і, таким чином, підвищує чутливість до дії інсуліну [34].

Показано, що Treg-клітини ВЖТ високо експресують гідроксипростагландиндегідрогеназу (HPGD), що катаболізує PGE2 у метаболіт 15-кето PGE2, інгібує активацію і проліферацію прозапальних T-клітин [103].

На відміну від Treg-клітин лімфоїдних органів, які демонструють високу різноманітність TCR, Treg-клітини ВЖТ характеризуються обмеженим репертуаром TCR. Цілком вірогідно, що Treg-клітини ВЖТ клонально проліферують у відповідь на один або кілька локальних, до сьогодні не ідентифікованих антигенів [67].

Treg-клітини регулюють і пригнічують активність різних прозапальних імуніцитів (Mφ, DC, ефекторні CD4⁺T- і CD8⁺T-клітини) за рахунок: 1) продукції протизапальних цитокинів IL-10, IL-35, TGF-β; 2) захоплення IL-2, що обмежують експансію ефекторних T-клітин; 3) активації CTLA-4, який за допомогою трансендоцитозу фізично видаляє і пригнічує CD80/

CD86 на клітинах-мішенях [34, 104, 118]. Абляція Treg-клітин супроводжується посиленням продукції IL-6, TNF- α , CCL5 і сироваткового амілоїду A-3 в компартмент ВЖТ. Виснаження пулу Treg-клітин у лептиндефіцитних *db/db*-мишей супроводжується підвищенням рівня прозапальних цитокинових транскриптів *Ifng*, *IL6*, *Tnfa* і зниженням експресії маркерів *GATA3*, *Ccr2*, *Klrg1*, *Cd69* Treg-клітин ВЖТ. Доведено, що Treg-клітини пригнічують продукцію прозапальних цитокинів: IFN- γ і TNF- α , сприяють поляризації M ϕ від запального до протизапального фенотипу, а продукуючи IL-10 і TGF- β , пригнічують рекрутування M1-M ϕ й індукують апоптоз нейтрофілів відповідно [72].

Крім інгібування активності ефекторних імунних клітин, Treg-клітини беруть участь у репарації і регенерації тканин. Репаративні механізми дії Treg-клітин характеризуються певною тканинспецифічністю і проявляються: продукцією фактора росту — амфірегуліну, стимуляцією проліферації і диференціювання стовбурових клітин різних тканин, пригніченням екстравазації нейтрофілів й активності моноцитів і рестрикції остеокластогенезу [68].

У жировій тканині Treg-клітини регулюють адипогенез і термогенез. Показано, що посилення функціональної активності Treg-клітин супроводжується підвищенням рівня експресії в бурих адипоцитах генів *Pparg*, *Adipsin* і *P2rx5*, які беруть участь в їх диференціюванні [117].

При розвитку ожиріння відзначається значне зниження показності пулу Treg-клітин у жировій тканині. І навпаки, збільшення Treg-клітин у ВЖТ супроводжується втратою маси тіла в мишей. У хворих з ожирінням рівні мРНК *FOXP3* вірогідно вищі у ПЖТ, ніж у ВЖТ. Представництво Treg-клітин у ВЖТ обернено пропорційно корелюють зі ступенем ожиріння в осіб [21]. У осіб з ожирінням рівні експресії мРНК *FOXP3* були значно вищими в ПЖТ, ніж у ВЖТ, і зниження співвідношення представництва Treg-клітин у ВЖТ щодо ПЖК корелює зі значенням ІМТ [34]. При ожирінні кількість Treg-клітин у ВЖТ обернено пропорційно корелюють із рівнем глюкози в сироватці крові натще [42]. Виснаження пулу Treg-клітин призводить до накопичення прозапальних моноцитів і M ϕ , але не впливає на представництво CD8⁺-T- або B-клітин у жировій тканині [18]. Продемонстровано, що зниження кількості Treg-клітин у ВЖТ при ожирінні корелює з високим рівнем інфільтрації тканини класично активованими M₁-M ϕ і Th₁-клітинами [138]. Доведено, що представництво Treg-клітин у ВЖТ прямо асоціюється з рівнем чутливості тканин печінки і скелетних м'язів до дії інсуліну [72].

Причини зменшення пулу Treg-клітин у ВЖТ залишаються недостатньо вивченими. Цілком ймовірно, надлишок жирової тканини супроводжується зміною молекулярного спектра мікросередовища, що призводить до зниження рекрутингу та активності проліферації цих клітин. Так, у експериментальних тварин на першому тижні HFD у ВЖТ відзначається підвищення рівня експресії лептину, а на другому тижні HFD істотне зниження рівня продукції адипо-

нектину адипоцитами, що сприяє проліферації Th₁-клітин і пригнічує проліферацію, виживаність Treg-клітин (рис. 5) [61, 82].

Також такі прозапальні цитокини, як IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , що вивільняються адипоцитами або M₁-M ϕ , інгібують накопичення Treg-клітин у ВЖТ [62].

Ожиріння супроводжується не тільки зниженням кількості Treg-клітин у жировій тканині, але і зміною їх функціональних можливостей. Продемонстровано, що з розвитком ожиріння Treg-клітини ВЖТ втрачають здатність продукувати достатні кількості IL-10 й експресувати рецептор IL-33 (ST2) [121]. З розвитком ожиріння в Treg-клітин ВЖТ спостерігається зниження активності експресії та інших їх сигнатурних генів: таких як *Klrg1*, *Ccr2*, *Hlr1l*. Daniela Cipolletta та співавт. [17] вважають, що функціональні зміни Treg-клітин, індуковані ожирінням, асоційовані з активацією протеїну Cdk5, який, фосфорилуючи сериновий залишок 273 молекули PPAR γ , пригнічує її активність.

3. Цитотоксичні CD8⁺-T-клітини

Цитотоксичні CD8⁺-T-клітини є основними ефекторними клітинами адаптивної імунної системи. Завдяки здатності розпізнавати антигени, що подаються продуктами МНС I класу, і секретувати перфорин і гранзими вони здійснюють цитоліз інфікованих певними інфектами і злоякісно трансформованих клітин [44].

Розвиток ожиріння і в мишей, і в людей супроводжується істотним збільшенням пулу CD8⁺-T-клітин у ВЖТ, значно більшим, ніж характерно для субпопуляції CD4⁺-T-клітин. Подібно CD4⁺-T-клітинам CD8⁺-T-клітини жирової тканини продукують IFN- γ [46, 52, 119, 139].

Кількість CD8⁺-T-клітин збільшується пропорційно надлишку жирової тканини. У хворих з ожирінням представництво CD8⁺-T-клітин у жировій тканині в три-чотири рази більше, ніж у здорових осіб [4], причому у ВЖТ міститься більша кількість CD8⁺-T-клітин, ніж у ПЖТ. Рівень вмісту CD8⁺-T-клітин у ВЖТ високо корелює зі значенням ІМТ [26, 124]. У жировій тканині в осіб з ожирінням спостерігається підвищення рівня вмісту CD8⁺-T-клітин, що мають маркер ефекторної пам'яті CD44⁺CD62L⁻ і зменшення кількості наївних CD44⁻CD62L⁺CD8⁺-T-клітин [134]. Ожиріння супроводжується зміною співвідношення субпопуляцій CD8⁺-T-клітин у жировій тканині, що характеризується збільшенням представництва IFN- γ - і TNF- α -продукуючих Tc1-клітин і зниженням кількості IL-4-продукуючих Tc2-лімфоцитів [10].

Селективне залучення CD8⁺-T-клітин у ВЖТ мишей відбувається в перші два тижні HFD, і в подальшому високий рівень їх представництва зберігається протягом 15 тижнів. Акумуляція CD8⁺-T-клітин передують накопиченню M ϕ у ВЖТ. Підвищення кількості CD8⁺-T-клітин у ВЖТ пов'язане з одночасним зниженням їх числа в периферичній крові [82].

Рекрутування CD8⁺-T-клітин у жирову тканину пов'язане з підвищеною експресією гена *Hif1 α* [90]. Продемонстровано, що фактор HIF-1 α індукує актив-

ність експресії основних транскрипційних, ефektorних і коcтимулюючих/пригнічуючих молекул у CD8⁺-T-клітинах [25]. В умовах гіпоксії HIF-1α і HIF-2α мігрують в ядро клітини, де вони зв'язуються з енхансером генів-мішеней і стимулюють експресію прозапальних і ангіогенних медіаторів. Фактор HIF-1 може також модулювати рекрутування в запальне вогнище M₁-Mφ, де вони, вивільняючи IL-1β, IL-6, TNF-α і

CCL2, сприяють розвитку асоційованого з ожирінням метазапалення [30, 125].

Також CD8⁺-T-клітина рекрутує хемокін CCL20, що продукується гіпертрофованими адипоцитами в осіб з ожирінням [26]. З огляду на те, що під час ожиріння кількість циркулюючих у периферичному руслі крові CD8⁺-T-клітин залишається практично незмінним, припускають, що акумуляція CD8⁺-T-клітин у

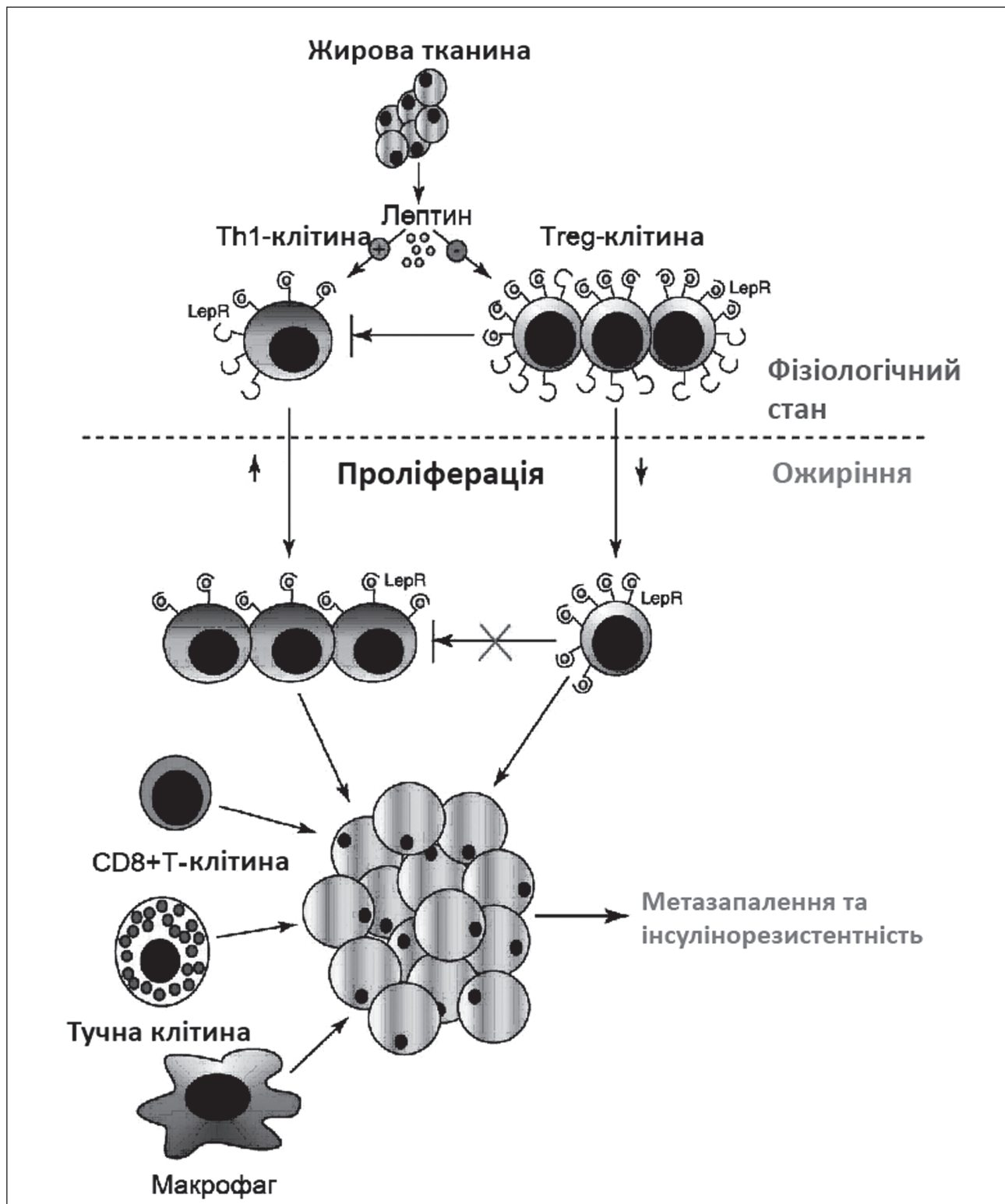


Рисунок 5. Вплив лептину на розвиток метазапалення жирової тканини [75]

надлишкової жировій тканині характеризується переважанням проліферації резидентних CD8⁺-Т-клітин над рекрутуванням CD8⁺-Т-клітин [82].

Активация CD8⁺-Т-клітин у жировій тканині є однією із найбільш ранніх подій запальної відповіді при ожирінні, яка передре навіть активации M₁-Mφ [25]. У жировій тканині CD8⁺-Т-клітини, більшість з яких є Тс-клітинами пам'яті, можуть активуватись і проліферувати при стимуляції антигенами і Тс1-асоційованими цитокинами (IL-12 і IL-18) [46].

Сьогодні доведена наявність антигензалежної активации CD8⁺-Т-клітин у жировій тканині. Спектральний аналіз CD8⁺-Т-клітин ВЖТ в умовах ожиріння показав, що в таких клітин, як і у Th₁-лімфоцитів, спостерігається зниження різноманітності репертуару Vα- і Vβ-ланцюгів TCR порівняно з клітинами м'язової тканини [134].

HFD-індуковані аддукти isoLG родини левулінальдегідів визнані неоантигенами жирової тканини, які індукують Т-клітинну відповідь [76]. Ізолевулгландини утворюються з молекул ліпідів за рахунок перегрупування ендопероксидних інтермедіатів, що генеруються в результаті циклооксигенації поліненасичених жирних кислот і фосфоліпідів вільними радикалами [100]. Wyatt J. McDonnell та співавт. [76] виявили збільшення вмісту імуногенних isoLGs, утворених із реактивних γ-кетальдегідів, у CD206-експресуючих Mφ жирової тканини мишей, яких годували HFD. Макрофаги, що містять isoLG, збільшують активацию і виживання тканинних резидентних Т-клітин жирової тканини при ожирінні. Молекули isoLG можуть функціонувати як неоантигени, викликаючи клональну експансію TCR. У мишей HFD-індуковане ожиріння супроводжується появою висококлональних клітин у популяції CD8⁺-Т-, але не CD4⁺-Т-клітин, що свідчить про те, що презентація неоантигенів або модифікованих протеїнів відбувається за участю молекул МНС І класу. Автори вважають, що модифікація дієти зумовлює появу імуногенних isoLGs, що викликають адаптивну імунну відповідь, ефекторними клітинами якої є CD8⁺-Т-лімфоцити.

Також ожиріння, індуковане HFD, супроводжується значною зміною в жировій тканині ландшафту пептидів, які можуть бути представлені на клітинній поверхні молекулами МНС І класу антигенпрезентуючих клітин. Сукупність даних пептидів отримала назву «імунопептид, асоційований із продуктами МНС І класу (MIP)». Пептиди MIP утворюються за рахунок розщеплення протеїнів конститутивною протеасомою або імунопротеасомою. З даних двох типів протеасом саме імунопротеасома генерує імуногенні пептиди. Деякі ексклюзивні представники MIP є високоімуногенними молекулами, які викликають специфічну відповідь із боку CD8⁺-Т-клітин. Так, пептид LDHA237-244, отриманий з А- або В-ланцюга лактатдегідрогенази, здатний викликати сильну пептидспецифічну прозапальну реакцію CD8⁺-Т-клітин [14]. Xiaoling Chen та співавт. [14] вважають, що HFD-індуковане ожиріння супроводжується утворенням у жировій тканині вишуканих імуногенних пептидів, які активують CD8⁺-Т-клітини. Лікарські засоби, що інгібують активність

CD8⁺-Т-клітин або нейтралізують антигени жирової тканини, потенційно здатні пригнічувати метазапалення і запобігати розвитку метаболічних наслідків активации адаптивної імунної відповіді при ожирінні.

При ожирінні CD8⁺-Т-клітини продукують значні кількості TNF-α, IFN-γ і CCL5, які беруть участь у розвитку метазапалення та інсулінорезистентності. Так, IFN-γ пригнічує інсулінопосередковану активацию синтази жирних кислот, ліпопротеїніпази і ключового компонента інсулінового сигнального шляху альфа-регуляторної субодиниці фосфатиділінозитол-3-кінази [114]. Акумуляовані в короноподібні структури жирової тканини CD8⁺-Т-клітини продукують перфорин і гранзими, які забезпечують кліренс скомпрометованих адипоцитів [82].

Показано, що CD8⁺-Т-клітини сприяють рекрутингу CD11c⁺Mφ у жирову тканину, а виснаження CD8⁺-Т-клітин у мишей з ожирінням різко знижує кількість M₁-Mφ у короноподібних структурах у жировій тканині. Тоді як адаптивний трансфер CD8⁺-Т-клітин від мишей із HFD-індукованим ожирінням мишам із дефіцитом CD8⁺-Т-клітин викликає збільшення кількості M₁-Mφ і короноподібних структур у жировій тканині. Трансфер CD8⁺-Т-клітин також індукує підвищення рівня концентрації прозапальних цитокинів і сприяє розвитку інсулінорезистентності [82].

Ефекторні CD8⁺-Т-клітини можуть обмежувати експансію й активацию Т-клітин у запаленій ВЖТ. Перфоринзалежна цитотоксичність CD8⁺-Т-клітин є критичним регулятором, що може обмежити аномальну активацию Т-клітин [113]. Мутантні миші з делецією гена перфору *Prf1*^{-/-}, що одержують HFD, відрізняються високим вмістом IFN-γ-продукуючих M₁-Mφ, CD4⁺- і CD8⁺-Т-клітин у ВЖТ, і в даних мишей CD8⁺-Т-клітини ВЖТ характеризуються підвищеною високою здатністю до проліферації. Трансфер CD8⁺-Т-клітин від мишей *Prf1*^{-/-} мишам із дефіцитом CD8⁺-Т-клітин супроводжується розвитком метаболічних порушень. Таким чином, CD8⁺-Т-клітини у ВЖТ не тільки опосередковують запалення жирової тканини при ожирінні, а й сприяють розрізненню Т-клітинно-опосередкованого метазапалення за рахунок перфоринзалежного цитолізу [92, 123].

Висновок

Жирова тканина, будучи резервуаром численних клітин вродженої й адаптивної імунної системи, у фізіологічному стані характеризується вираженим імуносупресивним потенціалом за рахунок наявності високого рівня протизапальних імуноцитів: еозинофілів, M₂-Mφ, ICL2, Th₂-, Treg-, B₁-клітин. З огляду на особливості функціонування адипоцитів, що асоційовані з підвищеною генерацією прозапальних тригерів, представництво протизапальних клітин у жировій тканині є необхідним протекторним механізмом. Однак повне фізіологічне значення акумуляції ICL2, γδT-, iNKT-клітин у жировій тканині при її фізіологічному стані залишається мало вивченим феноменом. Надлишок жирової тканини і поява прозапальних гіпертрофованих адипоцитів змінюють спектр і співвідношення

адипокінів і цитокінів, які продукують, що призводить до рекрутування й активації прозапальних імуніцитів і виснаження пулу протизапальних клітин вродженої й адаптивної імунної системи в жировій тканині. Зміни представництва резидентних імунних клітин, що рекрутують, у жировій тканині під час ожиріння характеризуються акумуляцією прозапальних клітин (нейтрофіли, M₁-Мф, тучні, NK-, Th₁-, Th₁₇-, Th₂₂-клітини) і виснаженням регуляторних і протизапальних популя-

цій (еозинофіли, M₂-Мф, ICL2, iNKT, γδT-, Th₂-, Treg-, B₁-клітини) (табл. 2).

При розвитку ожиріння у ВЖТ генеруються специфічні антигени, які представляються Т-лімфоцитам антигенпрезентуючими клітинами, що призводить до розвитку адаптивної специфічної відповіді, яка супроводжується перерозподілом про- та протизапальних Т-клітин у жировій тканині. Збільшення пулу CD4⁺-Т- (Th₁-, Th₁₇-, Th₂₂-) і CD8⁺-Т-клітин у жировій

Таблиця 2. Зміна вмісту кількості імуніцитів у жировій тканині при розвитку ожиріння

Імуноцити	Ожиріння
Клітини вродженої імунної системи	
Макрофаги	
M ₁	↑
M ₂	↓
M _{Me}	↑
M _{ox}	↓
Нейтрофіли	↑
Еозинофіли	↓
Тучні клітини	↑
Вроджені лімфоїдні клітини	
ILC1	↑
ILC2	↓
NK-клітини	↑
Т-клітини вродженої імунної системи	
γδT	↓
iNKT	↓
IFNγ ⁺ MAIT	↓
IL-17 ⁺ MAIT	↑
Клітини адаптивної імунної системи	
Дендритні клітини	↑
cDC1	
cDC2	↑
mDC	↑
pDC	↑
αβТ-клітини адаптивної імунної системи	
CD4 ⁺ -Т-клітини	↑
Th ₁	↑
Th ₂	↓
Th ₁₇	↑
Th ₂₂	↑
Treg	↑/↓
CD8 ⁺ -Т-клітини	↑
В-клітини	
B ₁	↓
B ₂	↑

Таблиця 3. Лікарські засоби, що інгібують активність метазапалення в жировій тканині [31, 99, 107, 110]

Лікарський засіб	Механізм дії	Клінічні ефекти
Сальсалат	↓ NF-κB	↓ ВЖТ ↓ інсулінорезистентності
Метформін	↑ AMPK ↓ NF-κB ↓ NO	↓ ВЖТ ↓ стеатозу ↓ інсулінорезистентності
Похідні сульфонілсечовини (глібенкламід, гліквідон, гліклазид, глімепірид, гліпізид)	↓ NLRP3 інфламасоми ↓ K ⁺ -каналу ↑ P13K	↓ ВЖТ ↑ активності β-клітин підшлункової залози
Піоглітазон	↑ PPARγ	↓ ВЖТ ↓ стеатозу ↓ інсулінорезистентності
Антицитокіни Нейтралізуючі TNF-α антитіла (етанерцепт, інфліксімаб, адалімумаб)	↓ TNFα	↓ ВЖТ ↓ інсулінорезистентності
Нейтралізуючі IL-1β-антитіла (етанерцепт, інфліксімаб, адалімумаб) Антагоніст IL-1R (анакінра)	↓ IL-1β	
Нейтралізуючі IL-6-антитіла (тоцилізумаб)	↓ IL-6	

тканині призводить до підвищення вмісту прозапальних цитокінів, хемокінів, що рекрутують ефекторні клітини й активують резидентні імуніцити. Так, акумуляція Th₁-лімфоцитів супроводжується посиленням продукції IFN-γ; патогенних Th₁₇-клітин — IL-17, IL-26, IL-21, IL-22, IFN-γ, CSF-2, CCL20, CXCL1; Th₂₂-лімфоцитів — IL-26, IL-33 і TNF-α, CD8⁺T-клітин-TNF-α, IFN-γ і CCL5, сприяючи розвитку метазапалення жирової тканини. Надлишкова продукція IFN-γ і TNF-α призводить до розвитку інсулінорезистентності, а IL-17 — до деградації ЕСМ жирової тканини і порушення адипогенезу. При ожирінні CD8⁺-Т-клітини і M₁-Мф елімінують гіпертрофовані адипоцити. Зниження активності Treg-клітин збільшує прозапальний потенціал жирової тканини.

Незважаючи на досягнуті успіхи в розкритті ролі адаптивної імунної системи при розвитку ожиріння, до сьогодні залишаються недостатньо вивченими деякі механізми метазапалення жирової тканини. Зокрема, не ідентифіковані асоційовані з ожирінням антигени жирової тканини, механізми їх генерації, не визначена роль більшості тканиноспецифічних алармінів; не відомі механізми, що визначають час, послідовність й активність рекрутування різних типів імуніцитів; мало розкрита роль Т-залежних шляхів елімінації гіпертрофованих адипоцитів; вимагають уточнення механізми, що визначають зменшення представництва клітин, які мають супресорну активність, і механізми розриву метазапалення в жировій тканині.

На сьогодні для лікування індукованого ожирінням хронічного метазапалення апробовані кілька терапевтичних підходів (табл. 3).

Необхідно відзначити, що антидіабетичні лікарські засоби групи інкретиноміметиків: й агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 (ліксисенатид, ексе-

натид; ліраглутид, дулаглутид, албіглутид), й інгібітори дипептидилпептидази 4 (ситагліптин, відагліптин), мають протизапальну дію, пригнічуючи активність фактора транскрипції NF-κB [63].

Дослідження імунопатогенезу метазапалення жирової тканини і створення лікарських засобів, які могли б нейтралізувати антигени, прозапальні і мембранозв'язані молекули, що секретують, регулювати активність про- і протизапальних факторів транскрипції, визначати рекрутування, міграцію, активацію прозапальних клітин і протизапальних імуніцитів, дозволять підвищити ефективність й індивідуалізувати протизапальну терапію у хворих з ожирінням.

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

References

1. Abaturov A. *Metabolic syndrome in children (lecture)*. *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik*. 2007;10(1):57-65.
2. Abaturov A. *Features of metabolic syndrome in children*. *Dityachiy likar*. 2011;(4):54-61.
3. Ahmed M, Gaffen SL. *IL-17 in obesity and adipogenesis*. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010 Dec;21(6):449-53. doi: 10.1016/j.cytogfr.2010.10.005.
4. Asghar A, Sheikh N. *Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and insulin resistance*. *Cell Immunol*. 2017 May;315:18-26. doi: 10.1016/j.cellimm.2017.03.001.
5. Bagheri H, Pourhanifeh MH, Derakhshan M, et al. *CXCL-10: a new candidate for melanoma therapy?* *Cell Oncol (Dordr)*. 2020;43(3):353-365. doi:10.1007/s13402-020-00501-z.
6. Bernardini N, Skroza N, Tolino E, et al. *IL-17 and its role in inflammatory, autoimmune, and oncological skin diseases: state of art*. *Int J Dermatol*. 2020;59(4):406-411. doi:10.1111/ijd.14695.

7. Bertola A, Ciucci T, Rousseau D, et al. Identification of adipose tissue dendritic cells correlated with obesity-associated insulin-resistance and inducing Th17 responses in mice and patients. *Diabetes*. 2012;61(9):2238–2247. doi:10.2337/db11-1274.
8. Busch DH, Fröbtle SP, Sommermeyer D, Buchholz VR, Riddell SR. Role of memory T cell subsets for adoptive immunotherapy. *Semin Immunol*. 2016;28(1):28–34. doi:10.1016/j.smim.2016.02.001.
9. Caër C, Rouault C, Le Roy T, et al. Immune cell-derived cytokines contribute to obesity-related inflammation, fibrogenesis and metabolic deregulation in human adipose tissue. *Sci Rep*. 2017;7(1):3000. doi:10.1038/s41598-017-02660-w.
10. Cardellini S, Socci C, Bissolati M, et al. Enrichment of Tc1 cells and T cell resistance to suppression are associated with dysglycemia in the visceral fat in human obesity. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e000772. doi:10.1136/bmjdr-2019-000772.
11. Cayrol C, Girard JP. Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family. *Immunol Rev*. 2018;281(1):154–168. doi:10.1111/imr.12619.
12. Chang SH. T helper 17 (Th17) cells and interleukin-17 (IL-17) in cancer. *Arch Pharm Res*. 2019;42(7):549–559. doi:10.1007/s12272-019-01146-9.
13. Chehimi M, Vidal H, Eljaafari A. Pathogenic Role of IL-17-Producing Immune Cells in Obesity, and Related Inflammatory Diseases. *J Clin Med*. 2017;6(7):68. doi:10.3390/jcm607006.
14. Chen X, Wang S, Huang Y, et al. Obesity Reshapes Visceral Fat-Derived MHC I Associated-Immunoepitomes and Generates Antigenic Peptides to Drive CD8+ T Cell Responses. *iScience*. 2020;23(4):100977. doi:10.1016/j.isci.2020.100977.
15. Chng MH, Alonso MN, Barnes SE, Nguyen KD, Engleman EG. Adaptive Immunity and Antigen-Specific Activation in Obesity-Associated Insulin Resistance. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:593075. doi:10.1155/2015/593075.
16. Cho KW, Morris DL, DelProposto JL, et al. An MHC II-dependent activation loop between adipose tissue macrophages and CD4+ T cells controls obesity-induced inflammation. *Cell Rep*. 2014;9(2):605–617. doi:10.1016/j.celrep.2014.09.004.
17. Cipolletta D, Cohen P, Spiegelman BM, Benoist C, Mathis D. Appearance and disappearance of the mRNA signature characteristic of Treg cells in visceral adipose tissue: age, diet, and PPAR γ effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(2):482–487. doi:10.1073/pnas.1423486112.
18. Cipolletta D, Feuerer M, Li A, et al. PPAR- γ is a major driver of the accumulation and phenotype of adipose tissue Treg cells. *Nature*. 2012;486(7404):549–553. doi:10.1038/nature11132.
19. Dalmas E, Venteclef N, Caer C, et al. T cell-derived IL-22 amplifies IL-18-driven inflammation in human adipose tissue: relevance to obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014;63(6):1966–1977. doi:10.2337/db13-1511.
20. de Souza AW, Mesquita Júnior D, Araújo JA, et al. Immune system: part III. The delicate balance of the immune system between tolerance and autoimmunity. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(6):665–679.
21. Deiluiis J, Shah Z, Shah N, et al. Visceral adipose inflammation in obesity is associated with critical alterations in regulatory cell numbers. *PLoS One*. 2011;6(1):e16376. doi:10.1371/journal.pone.0016376.
22. Deng J, Yu XQ, Wang PH. Inflammasome activation and Th17 responses. *Mol Immunol*. 2019;107:142–164. doi:10.1016/j.molimm.2018.12.024.
23. Deng T, Lyon CJ, Minze LJ, et al. Class II major histocompatibility complex plays an essential role in obesity-induced adipose inflammation. *Cell Metab*. 2013;17(3):411–422. doi:10.1016/j.cmet.2013.02.009.
24. Deng T, Liu J, Deng Y, et al. Adipocyte adaptive immunity mediates diet-induced adipose inflammation and insulin resistance by decreasing adipose Treg cells. *Nat Commun*. 2017;8(8):15725. doi:10.1038/ncomms15725.
25. Doedens AL, Phan AT, Stradner MH, et al. Hypoxia-inducible factors enhance the effector responses of CD8(+) T cells to persistent antigen. *Nat Immunol*. 2013;14(11):1173–1182. doi:10.1038/ni.2714.
26. Duffaut C, Zakaroff-Girard A, Bourlier V, et al. Interplay between human adipocytes and T lymphocytes in obesity: CCL20 as an adipochemokine and T lymphocytes as lipogenic modulators. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(10):1608–1614. doi:10.1161/ATVBAHA.109.192583.
27. Egeberg A, Gisondi P, Carrascosa JM, Warren RB, Mrowietz U. The role of the interleukin-23/Th17 pathway in cardiometabolic comorbidity associated with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Aug;34(8):1695–1706. doi:10.1111/jdv.16273.
28. Endo Y, Asou HK, Matsugae N, et al. Obesity Drives Th17 Cell Differentiation by Inducing the Lipid Metabolic Kinase, ACC1. *Cell Rep*. 2015;12(6):1042–1055. doi:10.1016/j.celrep.2015.07.014.
29. Endo Y, Yokote K, Nakayama T. The obesity-related pathology and Th17 cells. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(7):1231–1245. doi:10.1007/s00018-016-2399-3.
30. Engin A. Adipose Tissue Hypoxia in Obesity and Its Impact on Preadipocytes and Macrophages: Hypoxia Hypothesis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:305–326. doi:10.1007/978-3-319-48382-5_13.
31. Esser N, Paquot N, Scheen AJ. Anti-inflammatory agents to treat or prevent type 2 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015;24(3):283–307. doi:10.1517/13543784.2015.974804.
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;145(2):366–74.e743. doi:10.1053/j.gastro.2013.04.010.
33. Ferrante AW Jr. The immune cells in adipose tissue. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15 Suppl 3(0 3):34–38. doi:10.1111/dom.12154.
34. Ferreira LMR, Muller YD, Bluestone JA, Tang Q. Next-generation regulatory T cell therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(10):749–769. doi:10.1038/s41573-019-0041-4.
35. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med*. 2009;15(8):930–939. doi:10.1038/nm.2002.
36. Frydrych LM, Bian G, O'Lone DE, Ward PA, Delano MJ. Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality. *J Leukoc Biol*. 2018;104(3):525–534. doi:10.1002/JLB.5VMMR0118-021RR.
37. Furue M, Furue K, Tsuji G, Nakahara T. Interleukin-17A and Keratinocytes in Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1275. doi:10.3390/ijms21041275.
38. Gagliani N, Huber S. Basic Aspects of T Helper Cell Differentiation. *Methods Mol Biol*. 2017;1514:19–30. doi:10.1007/978-1-4939-6548-9_2.
39. Georgiev P, Charbonnier LM, Chatila TA. Regulatory T Cells: the Many Faces of Foxp3. *J Clin Immunol*. 2019;39(7):623–640. doi:10.1007/s10875-019-00684-7.
40. Golubovskaya V, Wu L. Different Subsets of T Cells, Memory, Effector Functions, and CAR-T Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2016;8(3):36. doi:10.3390/cancers8030036.

41. Gregory JW. Prevention of Obesity and Metabolic Syndrome in Children. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:669. doi:10.3389/fendo.2019.00669.
42. Gyllenhammer LE, Lam J, Alderete TL, et al. Lower omental t-regulatory cell count is associated with higher fasting glucose and lower β -cell function in adults with obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(6):1274-1282. doi:10.1002/oby.21507.
43. Han SJ, Glatman Zaretsky A, Andrade-Oliveira V, et al. White Adipose Tissue Is a Reservoir for Memory T Cells and Promotes Protective Memory Responses to Infection. *Immunity*. 2017;47(6):1154-1168.e6. doi:10.1016/j.immuni.2017.11.009.
44. Caminero F, Iqbal Z, Tadi P. Histology, Cytotoxic T Cells. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
45. Jia L, Wu C. The biology and functions of Th22 cells. *Adv Exp Med Biol*. 2014;841:209-230. doi:10.1007/978-94-017-9487-9_8.
46. Jiang E, Perrard XD, Yang D, et al. Essential role of CD11a in CD8⁺ T-cell accumulation and activation in adipose tissue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(1):34-43. doi:10.1161/ATVBAHA.113.302077.
47. Joetham A, Schedel M, Ning F, Wang M, Takeda K, Gelfand EW. Dichotomous role of TGF- β controls inducible regulatory T-cell fate in allergic airway disease through Smad3 and TGF- β -activated kinase 1. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):933-946.e4. doi:10.1016/j.jaci.2019.09.032.
48. Jung C, Lichtenauer M, Strothoff D, et al. Alterations in systemic levels of Th1, Th2, and Th17 cytokines in overweight adolescents and obese mice. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(8):714-721. doi:10.1111/pedi.12435.
49. Kalathookunnel Antony A, Lian Z, Wu H. T Cells in Adipose Tissue in Aging. *Front Immunol*. 2018;9:2945. doi:10.3389/fimmu.2018.02945.
50. Kälin S, Becker M, Ott VB, et al. A Stat6/Pten Axis Links Regulatory T Cells with Adipose Tissue Function. *Cell Metab*. 2017;26(3):475-492.e7. doi:10.1016/j.cmet.2017.08.008.
51. Kang K, Reilly SM, Karabacak V, et al. Adipocyte-derived Th2 cytokines and myeloid PPAR δ regulate macrophage polarization and insulin sensitivity. *Cell Metab*. 2008;7(6):485-495. doi:10.1016/j.cmet.2008.04.002.
52. Kawanishi N, Mizokami T, Yano H, Suzuki K. Exercise attenuates M1 macrophages and CD8⁺ T cells in the adipose tissue of obese mice. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45(9):1684-1693. doi:10.1249/MSS.0b013e31828ff9c6.
53. Khan IM, Dai Perrard XY, Perrard JL, et al. Attenuated adipose tissue and skeletal muscle inflammation in obese mice with combined CD4⁺ and CD8⁺ T cell deficiency. *Atherosclerosis*. 2014;233(2):419-428. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.011.
54. Khan S, Chan YT, Revelo XS, Winer DA. The Immune Landscape of Visceral Adipose Tissue During Obesity and Aging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:267. doi:10.3389/fendo.2020.00267.
55. Kim EY, Noh HM, Choi B, et al. Interleukin-22 Induces the Infiltration of Visceral Fat Tissue by a Discrete Subset of Duffy Antigen Receptor for Chemokine-Positive M2-Like Macrophages in Response to a High Fat Diet. *Cells*. 2019;8(12):1587. doi:10.3390/cells8121587.
56. Kim KY, Jeong HJ, Kim HM. The role of T-bet in obesity: lack of T-bet causes obesity in male mice. *J Nutr Biochem*. 2013;24(1):240-247. doi:10.1016/j.jnutbio.2012.05.010.
57. Kintscher U, Hartge M, Hess K, et al. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(7):1304-1310. doi:10.1161/ATVBAHA.108.165100.
58. Kolb R, Sutterwala FS, Zhang W. Obesity and cancer: inflammation bridges the two. *Curr Opin Pharmacol*. 2016;29:77-89. doi:10.1016/j.coph.2016.07.005.
59. Kolodin D, van Panhuys N, Li C, et al. Antigen- and cytokine-driven accumulation of regulatory T cells in visceral adipose tissue of lean mice. *Cell Metab*. 2015;21(4):543-557. doi:10.1016/j.cmet.2015.03.005.
60. Konjar Š, Veldhoen M. Dynamic Metabolic State of Tissue Resident CD8 T Cells. *Front Immunol*. 2019;10:1683. doi:10.3389/fimmu.2019.01683.
61. Kraszula L, Jasińska A, Eusebio M, Kuna P, Głubiński A, Pietruczuk M. Evaluation of the relationship between leptin, resistin, adiponectin and natural regulatory T cells in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol*. 2012;46(1):22-28. doi:10.5114/ninp.2012.27211.
62. Kucharska AM, Pyrzak B, Demkow U. Regulatory T Cells in Obesity. *Adv Exp Med Biol*. 2015;866:35-40. doi:10.1007/5584_2015_147.
63. Kuryłowicz A, Koźniowski K. Anti-Inflammatory Strategies Targeting Metaflammation in Type 2 Diabetes. *Molecules*. 2020;25(9):2224. doi:10.3390/molecules25092224.
64. Le Jemtel TH, Samson R, Milligan G, Jaiswal A, Oparil S. Visceral Adipose Tissue Accumulation and Residual Cardiovascular Risk. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(9):77. doi:10.1007/s11906-018-0880-0.
65. Lee Y, Kuchroo V. Defining the functional states of Th17 cells. *F1000Res*. 2015;4(F1000 Faculty Rev):132. doi:10.12688/f1000research.6116.1.
66. Li C, DiSpirito JR, Zemmour D, et al. TCR Transgenic Mice Reveal Stepwise, Multi-site Acquisition of the Distinctive Fat-Treg Phenotype. *Cell*. 2018;174(2):285-299.e12. doi:10.1016/j.cell.2018.05.004.
67. Li C, Spallanzani RG, Mathis D. Visceral adipose tissue Tregs and the cells that nurture them. *Immunol Rev*. 2020;295(1):114-125. doi:10.1111/imr.12850.
68. Li J, Tan J, Martino MM, Lui KO. Regulatory T-Cells: Potential Regulator of Tissue Repair and Regeneration. *Front Immunol*. 2018;9:585. doi:10.3389/fimmu.2018.00585.
69. Lifshitz F, Lifshitz JZ. Globesity: the root causes of the obesity epidemic in the USA and now worldwide. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014;12(1):17-34.
70. Lu FB, Hu ED, Xu LM, et al. The relationship between obesity and the severity of non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(5):491-502. doi:10.1080/17474124.2018.1460202.
71. Luckheeram RV, Zhou R, Verma AD, Xia B. CD4⁺T cells: differentiation and functions. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:925135. doi:10.1155/2012/925135.
72. Lui PP, Cho I, Ali N. Tissue regulatory T cells. *Immunology*. 2020 Sep;161(1):4-17. doi: 10.1111/imm.13208.
73. Lynch L, Michelet X, Zhang S, et al. Regulatory iNKT cells lack expression of the transcription factor PLZF and control the homeostasis of T(reg) cells and macrophages in adipose tissue. *Nat Immunol*. 2015;16(1):85-95. doi:10.1038/ni.3047.
74. Ma CS, Wong N, Rao G, et al. Unique and shared signaling pathways cooperate to regulate the differentiation of human CD4⁺ T cells into distinct effector subsets. *J Exp Med*. 2016;213(8):1589-1608. doi:10.1084/jem.20151467.

75. Matarese G, Procaccini C, De Rosa V, Horvath TL, La Cava A. Regulatory T cells in obesity: the leptin connection. *Trends Mol Med.* 2010;16(6):247-256. doi:10.1016/j.molmed.2010.04.002.
76. McDonnell WJ, Koethe JR, Mallal SA, et al. High CD8 T-Cell Receptor Clonality and Altered CDR3 Properties Are Associated With Elevated Isolevuglandins in Adipose Tissue During Diet-Induced Obesity. *Diabetes.* 2018;67(11):2361-2376. doi:10.2337/db18-0040.
77. McLaughlin T, Liu LF, Lamendola C, et al. T-cell profile in adipose tissue is associated with insulin resistance and systemic inflammation in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(12):2637-2643. doi:10.1161/ATVBAHA.114.304636.
78. Misumi I, Starmer J, Uchimura T, Beck MA, Magnuson T, Whitmire JK. Obesity Expands a Distinct Population of T Cells in Adipose Tissue and Increases Vulnerability to Infection. *Cell Rep.* 2019;27(2):514-524.e5. doi:10.1016/j.celrep.2019.03.030.
79. Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4⁺ T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity.* 2009;30(6):899-911. doi:10.1016/j.immuni.2009.03.019.
80. 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;43(1):161-174. doi:10.1016/j.immuni.2015.05.019.
81. Morin SO, Poggi M, Alessi MC, Landrier JF, Nunès JA. Modulation of T Cell Activation in Obesity. *Antioxid Redox Signal.* 2017;26(10):489-500. doi:10.1089/ars.2016.6746.
82. Naylor C, Petri WA Jr. Leptin Regulation of Immune Responses. *Trends Mol Med.* 2016;22(2):88-98. doi:10.1016/j.molmed.2015.12.001.
83. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, et al. CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med.* 2009;15(8):914-920. doi:10.1038/nm.1964.
84. Oishi Y, Manabe I. Integrated regulation of the cellular metabolism and function of immune cells in adipose tissue. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2016;43(3):294-303. doi:10.1111/1440-1681.12539.
85. Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology.* 2010;129(3):311-321. doi:10.1111/j.1365-2567.2009.03240.x.
86. Pacifico L, Di Renzo L, Anania C, et al. Increased T-helper interferon-gamma-secreting cells in obese children. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(5):691-697. doi:10.1530/eje.1.02138.
87. Pandolfi JB, Ferraro AA, Sananez I, et al. ATP-Induced Inflammation Drives Tissue-Resident Th17 Cells in Metabolically Unhealthy Obesity. *J Immunol.* 2016;196(8):3287-3296. doi:10.4049/jimmunol.1502506.
88. Panduro M, Benoist C, Mathis D. Tissue Tregs. *Annu Rev Immunol.* 2016;34:609-633. doi:10.1146/annurev-immunol-032712-095948.
89. Plank MW, Kaiko GE, Maltby S, et al. Th22 Cells Form a Distinct Th Lineage from Th17 Cells In Vitro with Unique Transcriptional Properties and Tbet-Dependent Th1 Plasticity. *J Immunol.* 2017;198(5):2182-2190. doi:10.4049/jimmunol.1601480.
90. Rausch ME, Weisberg S, Vardhana P, Tortoriello DV. Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(3):451-463. doi:10.1038/sj.ijo.0803744.
91. Read KA, Powell MD, Sreekumar BK, Oestreich KJ. In Vitro Differentiation of Effector CD4⁺ T Helper Cell Subsets. *Methods Mol Biol.* 2019;1960:75-84. doi:10.1007/978-1-4939-9167-9_6.
92. Revelo XS, Tsai S, Lei H, et al. Perforin is a novel immune regulator of obesity-related insulin resistance. *Diabetes.* 2015;64(1):90-103. doi:10.2337/db13-1524.
93. Rheinheimer J, de Souza BM, Cardoso NS, Bauer AC, Crispim D. Current role of the NLRP3 inflammasome on obesity and insulin resistance: A systematic review. *Metabolism.* 2017;74:1-9. doi:10.1016/j.metabol.2017.06.002.
94. Rocha VZ, Folco EJ, Sukhova G, et al. Interferon-gamma, a Th1 cytokine, regulates fat inflammation: a role for adaptive immunity in obesity. *Circ Res.* 2008;103(5):467-476. doi:10.1161/CIRCRESAHA.108.177105.
95. Ruiz de Morales JMG, Puig L, Daudén E, et al. Critical role of interleukin (IL)-17 in inflammatory and immune disorders: An updated review of the evidence focusing in controversies. *Autoimmun Rev.* 2020;19(1):102429. doi:10.1016/j.autrev.2019.102429.
96. Sabat R, Wolk K, Loyal L, Döcke WD, Ghoreschi K. T cell pathology in skin inflammation. *Semin Immunopathol.* 2019;41(3):359-377. doi:10.1007/s00281-019-00742-7.
97. Sabat R, Wolk K. Deciphering the role of interleukin-22 in metabolic alterations. *Cell Biosci.* 2015;5:68. doi:10.1186/s13578-015-0060-8.
98. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12. doi:10.1007/s11906-018-0812-z.
99. Salastekar N, Desai T, Hauser T, et al. Salsalate improves glycaemia in overweight persons with diabetes risk factors of stable statin-treated cardiovascular disease: A 30-month randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(10):1458-1462. doi:10.1111/dom.12940.
100. Salomon RG, Bi W. Isolevuglandin adducts in disease. *Antioxid Redox Signal.* 2015;22(18):1703-1718. doi:10.1089/ars.2014.6154.
101. Samji T, Khanna KM. Understanding memory CD8⁺ T cells. *Immunol Lett.* 2017;185:32-39. doi:10.1016/j.imlet.2017.02.012.
102. Sauls RS, McCausland C, Taylor BN. Histology, T-Cell Lymphocyte. 2020 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
103. Schmidleithner L, Thabet Y, Schönfeld E, et al. Enzymatic Activity of HPGD in Treg Cells Suppresses Tconv Cells to Maintain Adipose Tissue Homeostasis and Prevent Metabolic Dysfunction. *Immunity.* 2019;50(5):1232-1248.e14. doi:10.1016/j.immuni.2019.03.014.
104. Shevach EM. Foxp3⁺ T Regulatory Cells: Still Many Unanswered Questions-A Perspective After 20 Years of Study. *Front Immunol.* 2018;9:1048. doi:10.3389/fimmu.2018.01048.
105. Shevryev D, Tereshchenko V. Treg Heterogeneity, Function, and Homeostasis. *Front Immunol.* 2020;10:3100. doi:10.3389/fimmu.2019.03100.
106. Shi H, Chi H. Metabolic Control of Treg Cell Stability, Plasticity, and Tissue-Specific Heterogeneity. *Front Immunol.* 2019;10:2716. doi:10.3389/fimmu.2019.02716.
107. Sloan-Lancaster J, Abu-Raddad E, Polzer J, et al. Double-blind, randomized study evaluating the glycemic and anti-inflammatory effects of subcutaneous LY2189102, a neutralizing IL-18 antibody, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(8):2239-2246. doi:10.2337/dc12-1835.
108. Sonnenberg GF, Fouser LA, Artis D. Border patrol: regulation of immunity, inflammation and tissue homeostasis at barrier surfaces by IL-22. *Nat Immunol.* 2011;12(5):383-390. doi:10.1038/ni.2025.
109. Spallanzani RG, Zemmour D, Xiao T, et al. Distinct immunocyte-promoting and adipocyte-generating stromal components

- coordinate adipose tissue immune and metabolic tenors. *Sci Immunol.* 2019;4(35):eaaw3658. doi:10.1126/sciimmunol.aaw3658.
110. Stanley TL, Zanni MV, Johnsen S, et al. TNF-alpha antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):E146-E150. doi:10.1210/jc.2010-1170.
111. Stolarczyk E, Vong CT, Perucha E, et al. Improved insulin sensitivity despite increased visceral adiposity in mice deficient for the immune cell transcription factor T-bet. *Cell Metab.* 2013;17(4):520-533. doi:10.1016/j.cmet.2013.02.019.
112. Strissel KJ, DeFuria J, Shaul ME, Bennett G, Greenberg AS, Obin MS. T-cell recruitment and Th1 polarization in adipose tissue during diet-induced obesity in C57BL/6 mice. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(10):1918-1925. doi:10.1038/oby.2010.1.
113. Terrell CE, Jordan MB. Perforin deficiency impairs a critical immunoregulatory loop involving murine CD8(+) T cells and dendritic cells. *Blood.* 2013;121(26):5184-5191. doi:10.1182/blood-2013-04-495309.
114. Travers RL, Motta AC, Betts JA, Bouloumié A, Thompson D. The impact of adiposity on adipose tissue-resident lymphocyte activation in humans. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(5):762-769. doi:10.1038/ijo.2014.195.
115. Trim W, Turner JE, Thompson D. Parallels in Immunometabolic Adipose Tissue Dysfunction with Ageing and Obesity. *Front Immunol.* 2018;9:169. doi:10.3389/fimmu.2018.00169.
116. Umano GR, Pistone C, Tondina E, et al. Pediatric Obesity and the Immune System. *Front Pediatr.* 2019;7:487. doi:10.3389/fped.2019.00487.
117. Ussar S, Lee KY, Dankel SN, et al. ASC-1, PAT2, and P2RX5 are cell surface markers for white, beige, and brown adipocytes. *Sci Transl Med.* 2014;6(247):247ra103. doi:10.1126/scitranslmed.3008490.
118. Van Coillie S, Wiernicki B, Xu J. Molecular and Cellular Functions of CTLA-4. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1248:7-32. doi:10.1007/978-981-15-3266-5_2.
119. 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;61(2):401-408. doi:10.2337/db11-1065.
120. Van Herck MA, Weyler J, Kwantes WJ, et al. The Differential Roles of T Cells in Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Obesity. *Front Immunol.* 2019;10:82. doi:10.3389/fimmu.2019.00082.
121. Vasanthakumar A, Moro K, Xin A, et al. The transcriptional regulators IRF4, BATF and IL-33 orchestrate development and maintenance of adipose tissue-resident regulatory T cells. *Nat Immunol.* 2015;16(3):276-285. doi:10.1038/ni.3085.
122. Vorotnikov AV, Stafeev IS, Menshikov MY, Shestakova MV, Parfyonova YV. Latent Inflammation and Defect in Adipocyte Renewal as a Mechanism of Obesity-Associated Insulin Resistance. *Biochemistry (Mosc).* 2019;84(11):1329-1345. doi:10.1134/S0006297919110099.
123. Wang Q, Li D, Zhu J, et al. Perforin Acts as an Immune Regulator to Prevent the Progression of NAFLD. *Front Immunol.* 2020;11:846. doi:10.3389/fimmu.2020.00846.
124. Wang Q, Wu H. T Cells in Adipose Tissue: Critical Players in Immunometabolism. *Front Immunol.* 2018;9:2509. doi:10.3389/fimmu.2018.02509.
125. Warbrick I, Rabkin SW. Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1) as a factor mediating the relationship between obesity and heart failure with preserved ejection fraction. *Obes Rev.* 2019;20(5):701-712. doi:10.1111/obr.12828.
126. Weinstock A, Moura Silva H, Moore KJ, Schmidt AM, Fisher EA. Leukocyte Heterogeneity in Adipose Tissue, Including in Obesity. *Circ Res.* 2020;126(11):1590-1612. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316203.
127. Wiebe N, Stenvinkel P, Tonelli M. Associations of Chronic Inflammation, Insulin Resistance, and Severe Obesity With Mortality, Myocardial Infarction, Cancer, and Chronic Pulmonary Disease. *JAMA Netw Open.* 2019;2(8):e1910456. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.10456.
128. Winer S, Chan Y, Paltser G, et al. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nat Med.* 2009;15(8):921-929. doi:10.1038/nm.2001.
129. Wu D, Molofsky AB, Liang HE, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science.* 2011;332(6026):243-247. doi:10.1126/science.1201475.
130. Wu H, Ballantyne CM. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ Res.* 2020;126(11):1549-1564. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.315896.
131. Wu KK, Cheung SW, Cheng KK. NLRP3 Inflammasome Activation in Adipose Tissues and Its Implications on Metabolic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):4184. doi:10.3390/ijms21114184.
132. Wu X, Tian J, Wang S. Insight Into Non-Pathogenic Th17 Cells in Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2018;9:1112. doi:10.3389/fimmu.2018.01112.
133. Xiao L, Yang X, Lin Y, et al. Large adipocytes function as antigen-presenting cells to activate CD4(+) T cells via upregulating MH-CII in obesity. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(1):112-120. doi:10.1038/ijo.2015.145.
134. Yang H, Youm YH, Vandanmagsar B, et al. Obesity increases the production of proinflammatory mediators from adipose tissue T cells and compromises TCR repertoire diversity: implications for systemic inflammation and insulin resistance. *J Immunol.* 2010 Aug 1;185(3):1836-45. doi: 10.4049/jimmunol.1000021.
135. Yeste A, Mascanfroni ID, Nadeau M, et al. IL-21 induces IL-22 production in CD4+ T cells. *Nat Commun.* 2014;5:3753. doi:10.1038/ncomms4753.
136. Zapata-Gonzalez F, Auguet T, Aragon s G, et al. Interleukin-17A Gene Expression in Morbidly Obese Women. *Int J Mol Sci.* 2015;16(8):17469-17481. doi:10.3390/ijms160817469.
137. Zatterale F, Longo M, Naderi J, et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol.* 2020;10:1607. doi:10.3389/fphys.2019.01607.
138. Zeng Q, Sun X, Xiao L, Xie Z, Bettini M, Deng T. A Unique Population: Adipose-Resident Regulatory T Cells. *Front Immunol.* 2018;9:2075. doi:10.3389/fimmu.2018.02075.
139. Zeyda M, Huber J, Prager G, Stulnig TM. Inflammation correlates with markers of T-cell subsets including regulatory T cells in adipose tissue from obese patients. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(4):743-748. doi:10.1038/oby.2010.123.
140. Zhao R, Tang D, Yi S, et al. Elevated peripheral frequencies of Th22 cells: a novel potent participant in obesity and type 2 diabetes. *PLoS One.* 2014;9(1):e85770. doi:10.1371/journal.pone.0085770.
141. Zhao Y, Lin L, Li J, et al. CD4+ T cells in obesity and obesity-associated diseases. *Cell Immunol.* 2018;332:1-6. doi:10.1016/j.cellimm.2018.08.013.

142. Zúñiga LA, Shen WJ, Joyce-Shaikh B, et al. IL-17 regulates adipogenesis, glucose homeostasis, and obesity *J Immunol.* 2010;185(11):6947-6959. doi:10.4049/jimmunol.1001269.

Отримано/Received 05.12.2020
Рецензовано/Revised 08.01.2021
Прийнято до друку/Accepted 14.01.2021 ■

Information about authors

A.E. Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0001-6291-5386>
H.O. Nikulina, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

A.E. Abaturov, A.O. Nikulina
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

The significance of $\alpha\beta$ T cells in the development of meta-inflammation of the adipose tissue in obesity

Abstract. The literature review presents modern ideas about the role of $\alpha\beta$ T cells, which are represented by the main groups: $CD4^+$, $CD8^+$ T lymphocytes and double-negative $CD4^-CD8^-$ T and double-positive $CD4^+CD8^+$ T cells of the adaptive immune system of the organism in the development of meta-inflammation of adipose tissue in obesity. According to the modern concept, obesity is associated with adipocyte hypertrophy, impaired adipogenesis, the development of meta-inflammation of adipose tissue that in the early adaptive phase is characterized by the rapid reactivation of memory T cells. The physical connection of cells performing the function of energy storage with immunological memory cells is a special mechanism for the body's survival during periods of nutritional deficiency. Excess adipose tissue and the appearance of pro-inflammatory hypertrophied adipocytes change the spectrum and ratio of produced adipokines and cytokines, which leads to the recruitment and activation of pro-inflammatory immunocytes and depletion of the pool of anti-inflammatory cells of the innate and adaptive immune system in adipose tissue. Changes in the representation of resident recruited immune cells in adipose tissue during obesity is characterized by the accumulation of pro-inflammatory cells (neutrophils, M_1 M ϕ , mast cells, NK, Th_1 , Th_{17} , Th_{22}

cells) and depletion of regulatory and anti-inflammatory populations (eosinophils, M_2 M ϕ , ILC2, iNKT, $\gamma\delta$ T, Th_2 , Treg, B_1 cells). Excessive production of interferon γ and tumor necrosis factor α leads to the development of insulin resistance, and interleukin 17 — to degradation of the extracellular matrix of adipose tissue and impaired adipogenesis. In obesity, $CD8^+$ T cells and M_1 M ϕ macrophages eliminate hypertrophied adipocytes. A decrease in the activity of Treg cells increases the pro-inflammatory potential of adipose tissue. Despite the progress achieved in disclosing the role of the adaptive immune system in the development of obesity, the antigens associated with adipose tissue, the mechanisms of their generation have not been identified so far, the role of most tissue-specific alarmins has not been determined; the mechanisms that determine the timing, sequence and activity of recruitment of various types of immunocytes are not known. The data of modern studies on the immunopathogenesis of meta-inflammation of adipose tissue and the creation of drugs that will improve the efficiency and individualize anti-inflammatory therapy in obese patients are presented.

Keywords: adaptive immune system; T-lymphocytes; meta-inflammation; obesity; children