



Роль дендритних та В-клітин у розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2021;16(1):60-74. doi: 10.22141/2224-0551.16.1.2021.226459

Резюме. В літературному огляді наведені сучасні уявлення про спектр функціональних можливостей основних дендритних клітин та В-лімфоцитів у розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні. Дендритні клітини функціонально пов'язують вроджений та адаптивний імунітет. Функціонування субпопуляції професійних антигенпрезентуючих лімфоцитів — дендритних клітин визначає процесинг, презентація антигенів, каналізованість цитодиференціювання наївних Т-клітин, активація В-лімфоцитів і специфічного антитілогенезу. Активація дендритних клітин у жировій тканині значною мірою обумовлена взаємодією Toll-подібних рецепторів 2-го та 4-го типу їх цитоплазматичної мембрани з вільними жирними кислотами, надлишок яких супроводжує процес ожиріння. Ожиріння на тлі експериментального виснаження дендритних клітин у жировій тканині супроводжується низьким рівнем інфільтрації прозапальними макрофагами як жирової тканини, так і тканини печінки в поєднанні з більш високим рівнем чутливості до дії інсуліну периферичних тканин. Наведені дані щодо можливості первинної активації адаптивної імунної системи в деяких особливих кластерах вісцеральної жирової тканини: лімфоїдному кластері, асоційованому з жировою тканиною, та молочних плямах. Активовані В-клітини виконують функцію презентації антигенів і утворення антитіл у розвитку імунної відповіді та відіграють важливу регуляторну роль у тонкому налаштуванні функціонування імунної системи. Таким чином, дані більшості досліджень свідчать про те, що при розвитку ожиріння дендритні клітини в цілому сприяють розвитку метазапалення. Ожиріння призводить до акумуляції В-2-клітин у жировій тканині, більш активної продукції В-клітинно-асоційованих прозапальних цитокінів і генерації IgG, що рекрутує макрофаги в жирову тканину. Однак численні питання регуляції рекрутингу, активації дендритних клітин та В-клітин при розвитку ожиріння залишаються нез'ясованими. Зокрема, невідомі фактори, що здійснюють рекрутинг толерогенних дендритних і Vreg-клітин, механізми регуляції їх рекрутації в різні депозити жирової тканини і можливості активації даних клітин, тригери синтезу протективних антитіл класу IgM. Залишаються також невідомими антигени, що беруть участь в активації адаптивної імунної системи при розвитку ожиріння.

Ключові слова: ожиріння; жирова тканина; метазапалення; дендритні клітини; В-лімфоцити; огляд

Скорочення: ВЖТ — вісцеральна біла жирова тканина; ІМТ — індекс маси тіла; ПЖТ — підшкірна біла жирова тканина; ВЖК — вільні жирні кислоти (free fatty acids); ВАТФ3 — АТФ-подібний фактор транскрипції 3 основної лейцинової блискавки (basic leucine zipper ATF-like transcription factor 3); ВСР — клітинний рецептор В-клітин (B cell receptor); В-ФО — фолікулярна В-клітина (follicular zone B cell); В-МЗ — маргінальна В-клітина (marginal zone B cell); ССЛ2 — ліганд 2 С-С

мотива (С-С motif ligand 2); МСР-1 — моноцитарний хемоатрактантний протеїн 1 (monocyte chemoattractant protein 1); сDC — конвенціональна DC (conventional dendritic cell); СЛЕС4С — член 4 родини С-типу лектинових доменів (C-type lectin domain family 4 member C); СМКЛР1 — химерин хемокін-подібний рецептор 1 (chemerin chemokine-like receptor 1); ССФ-2 — колоніестимулюючий фактор 2 (colony stimulating factor 2); DC — дендритна клітина (dendritic cells); DTR — рецеп-

© 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 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 тел.: +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 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.

тор дифтерійного токсину (diphtheria toxin receptor); **DTX** — дифтерійний токсин (diphtheria toxin); **EGFR** — рецептор епідермального фактора росту (epidermal growth factor receptor); **FALC** — лімфоїдний кластер, асоційований з жировою тканиною (fat-associated lymphoid clusters); **FDC** — фолікулярні дендритні клітини (follicular dendritic cells); **FLT3LG** — fms-подібний ліганд тирозинкінази 3 (fms related receptor tyrosine kinase 3 ligand); **Fzd1** — рецептор 1 класу Frizzled (frizzled class receptor 1); **GATA** — GATA-зв'язуючий протеїн (GATA binding protein); **HFD** — дієта з високим вмістом жиру (high-fat diet); **HMGB1** — протеїн високої рухливості групи B1 (1 high mobility group box 1); **IFN** — інтерферон (interferon); **IL** — інтерлейкін (interleukin); **ILC** — вроджені лімфоїдні клітини (innate lymphoid cells); **iNKT** — інваріантні натуральні Т-клітинні кілери (invariant natural killer T cells); **IRF** — інтерферон-регуляторний фактор (interferon regulatory factor); **LPS** — ліпополісахарид (lipopolysaccharid); **LTB4** — лейкотрієн B4 (leukotriene B4); **MCP-6** — протеаза 6 тучних клітин (mast cell protease 6); **МНС** — головний комплекс гістосумічності класу (major histocompatibility complex class); **moDC** — моноцитарного походження DC (monocyte-derived dendritic cell); **MS** — молочні плями (milky spots); **Мφ** — макрофаг; **NOTCH2** — протеїн 2 гомолога Notch (notch homolog protein 2); **PAMP** — патогенасоційовані молекулярні структури (pathogen-associated molecular patterns); **pDC** — плазмацитоїдна DC (plasmacytoid dendritic cell); **PPAR** — рецептор, що активується пероксисомними проліфераторами (peroxisome proliferator-activated receptor); **RORγt** — транскрипційний фактор, пов'язаний з рецептором ретиноевої кислоти (retinoic acid receptor-related orphan receptor γt); **SIRPα** — сигнально-регуляторний протеїн α (signal regulatory protein alpha); **Tcf7l2** — фактор транскрипції 7, подібний фактору 2 (transcription factor 7 like 2); **TGF** — трансформуючий фактор росту (transforming growth factor); **TLR** — Toll-подібний рецептор (Toll like receptor); **TNF** — фактор некрозу пухлини (tumor necrosis factor); **Treg-клітина** — Т-регуляторна клітина; **WNT10B** — представник 10B родини Wnt (Wnt family member 10B).

Вступ

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, протягом останніх десятиліть спостерігається постійне зростання рівня поширеності ожиріння як серед дорослого, так і серед дитячого населення всіх цивілізованих країн [18, 24, 42, 70].

Надлишкова вага й ожиріння є основними факторами ризику розвитку інсулінорезистентності, неалкогольної жирової хвороби печінки, цукрового діабету 2-го типу, артеріальної гіпертензії, серцево-судинних захворювань, раку і захворювань опорно-рухового апарату [1, 2, 21]. У розвитку метаболічних порушень і хронічних захворювань, індукованих ожирінням, ключову роль відіграє низькорівневе запалення (метазапалення) жирової тканини. Серед численних імунних клітин, що задіяні в метазапаленні, підтримання балансу прозапальної та протизапальної активності імунної

системи в жировій тканині визначається здебільшого функціонуванням клітин адаптивної імунної системи [13]. Однією з перших популяцій імуніцитів адаптивної імунної системи, що активуються, є сукупність професійних антигенпрезентуючих лімфоцитів — дендритних клітин. Процесинг, презентація антигенів, каналізованість цитодиференціювання наївних Т-клітин, активація В-лімфоцитів і специфічного антитілогенезу визначає функціонування субпопуляції DC [39]. Ще донедавна В-лімфоцити розглядались виключно як антитілопродуценти, однак було продемонстровано, що В-клітини беруть участь в регуляції запальної відповіді, в тому числі й у жировій тканині [45]. З огляду на те, що отримані в останні роки дані значно розширили уявлення про спектр функціональних можливостей DC та В-лімфоцитів, даний огляд наукової літератури присвячений питанню про роль цих субпопуляцій імунних клітин у процесі метазапалення жирової тканини в розвитку ожиріння.

1. Значення дендритних клітин у розвитку метазапалення жирової тканини

1.1. Коротка характеристика дендритних клітин

Дендритні клітини функціонально пов'язують вроджений та адаптивний імунітет і є спеціалізованими клітинами, що прогресують і презентують антигени [30]. Попередники DC після вивільнення з кісткового мозку, мігруючи по кров'яному руслу, потрапляють в нелімфоїдні тканини і до активації в даних тканинах перебувають в незрілому стані. Продемонстровано, що активація DC пов'язана з їх взаємодією з BCR, образ-розпізнаючими рецепторами, цитокиновими рецепторами з антигенами, PAMP, цитокинами відповідно. Активація DC у жировій тканині значною мірою обумовлена взаємодією TLR2 і TLR4 їх цитоплазматичної мембрани з ВЖК, надлишок яких супроводжує процес ожиріння. Порушення DC супроводжується експресією костимулюючих молекул (CD86, CD80, CD40), секрецією цитокинів і хемокінів, необхідних для активації Т-клітин. Однією з найважливіших стадій активації DC є підвищення експресії хемотаксичного рецептора CCR7, функціонування якого забезпечує міграцію DC через лімфатичну систему в дренажний лімфатичний вузол. Ще до недавнього часу вважалося, що презентація антигенів DC відбувається виключно в умовах периферичних лімфатичних вузлів [39, 61]. Однак було встановлено, що первинна активація адаптивної імунної системи можлива в деяких особливих кластерах ВЖТ. Показано, що ВЖТ містить морфологічні утворення, які характеризуються високим рівнем вмісту імуніцитів [15]. Дані імунні кластери ВЖТ отримали назву «FALC» і «молочні плями» (MS — для жирової тканини сальника) (табл. 1).

Кластери FALC є атипovими острівцевими лімфоїдними тканинами, наявність яких спочатку була ідентифікована в брижовій ВЖТ миші та людини. Кластери FALC розташовані в жировій тканині слизових оболонок, середостіння, перикарда та гонад. Дані лімфоїд-

ні кластери утворюють пермісивні мікрооточення, де активовані імуніцити проліферують в межах черевної порожнини, середостіння, перикарда. Кластери FALC можуть функціонувати подібно лімфатичним вузлам. Зокрема, встановлено, що CD11c⁺F4/80⁺клітини можуть здійснювати процесинг і презентувати антигени Т-клітинам в кластерах FALC ВЖТ [39]. На відміну від лімфатичних вузлів кластери FALC не є інкапсульованими та перебувають в безпосередньому контакті з оточуючими адипоцитами. Кількість кластерів FALC та їх розміри залежать від локалізації депо ВЖТ. Так, в фізіологічних умовах жирова тканина гонад містить всього 1–2 кластери FALC, а ВЖТ сальника може містити до 80 кластерів MS [6]. Розміри кластерів FALC варіюють від 100 до 500 мкм у діаметрі [47]. Дані кластери переважно містять CD11b⁺-міелоїдні клітини, ILC2, В-1-, В-2-клітини та CD4⁺ Т-лімфоцити. Клітини ILC2 за допомогою продукції IL-5 підтримують проліферацію клітин В-1 безпосередньо в кластерах FALC [6, 15]. Розвиток метазапалення пов'язаний зі збільшенням як розмірів, так і кількості FALC [15].

У процесі диференціювання DC особливу роль відіграють два цитокіни: FLT3LG і CSF-2. Ліганд тирозинкінази з FLT3LG підтримує розвиток cDC і pDC з попередників кісткового мозку [8], а CSF-2 сприяє розвитку moDC [38].

На сьогодні виділені чотири основні субпопуляції DC, які відрізняються одна від одної за фенотипом і функціональними можливостями. Серед DC розрізняють такі субтипи клітин: конвенційні DC (раніше позначались як міелоїдні DC) — CD103⁺cDC₁ та CD11b^{hi}cDC₂; плазмоцитоїдні DC і DC моноцитарного походження (табл. 2) [20, 37].

Субпопуляції CD103⁺DC, CD11b^{hi}DC та moDC представляють основні мігруючі DC, що після поглинання антигену переміщуються в Т-клітинну зону регіонального лімфатичного вузла й активують наївні CD4⁺ і CD8⁺ Т-клітини [37].

В жировій тканині людини присутні дві резидентні субпопуляції CDC (CD103⁺/CD11c⁺/BDCA-3⁺ і CD11b^{hi}/CD11c⁺/BDCA-1⁺), одна субпопуляція pDC (CD11c⁻/BDCA2⁺) та одна субпопуляція moDC (CD11c⁺/CLEC4C), які відрізняються спектром цитокінів, що продукуються, та ефектами, які вони викликають [12, 31, 32].

Дендритні клітини жирової тканини характеризуються деякими фенотиповими відмінностями. Більшість DC жирової тканини (80–90 %) експресують CD11b, CD11c, продукти МНС II та коstimулюючі молекули CD40 і CD80, але не експресують CD64 і рецепторну тирозинкіназу родини TAM (Tyro3, Axl і Mer) MerTK, що відрізняє їх від DC інших тканин. Приблизно 80–90 % DC жирової тканини представлені субпопуляцією CD11b⁺ клітин [12, 31, 32]. Stoyan Ivanov і співавт. [31] показали, що кілька CD103⁺cDC жирової тканини експресують *XCR1* і *IRF8* в поєднанні з низьким рівнем експресії гена АТФ-подібного фактора транскрипції *BATF3* порівняно з CD11b⁺cDC. Популяція CD11b⁺cDC жирової тканини експресує гени *IRF4* та сигнально-регуляторного протеїну α *SIRP* α , але при низькому рівні експресії гена *NOTCH2* порівняно з CD103⁺cDC жирової тканини.

В експериментальних моделях продемонстровано, що при ожирінні в жировій тканині збільшується кількість CD11b⁺CD11c⁺ конвенціональних DC і CD11b⁺CD11c⁺B220⁺ плазмоцитоїдних DC [59, 68].

Таблиця 1. Порівняльна характеристика FALC і MS [15]

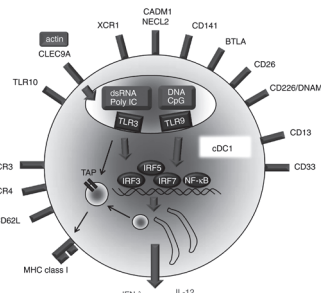
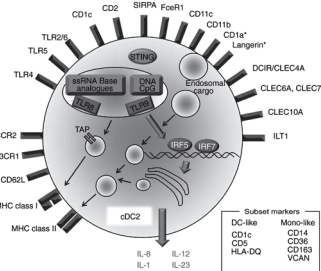
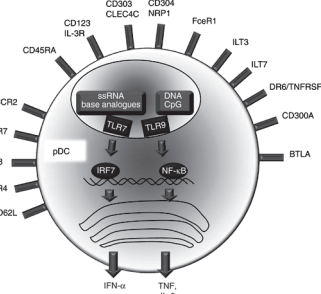
Характеристика	FALC	MS
Локалізація	Брижова, епідидимальна, епікардіальна, перикардіальна і периваскулярна ВЖТ	Сальникова ВЖТ
Розмір	100–500 мкм	349–756 мкм
Імуніцити	Мф	Мф (47,5 %)
	В-клітини	В-клітини (29,1 %)
	Т-клітини	Т-клітини (11,7 %)
		Тучні клітини (6,1 %)
	ILC2 (20–40 %)	ILC2
	CXCL13 ⁺ -стромальні клітини	CXCL13 ⁻ і FDCM1 ⁺ -стромальні клітини
Вимоги для розвитку	FALC розвиваються незалежно від клітин ILC3/LT1 й активності LT β R-асоційованого сигнального шляху. Їх розвиток залежить від TNF стромальних клітин, активності IL-4R-асоційованого сигнального шляху і присутності iNKT-клітин	Молочні плями розвиваються незалежно від клітин ILC3/LT1 та хемокінів CCL19 і CCL21
Онтогенез	Брижові FALC у мишей віком 2–3 тижні	Накопичення міелоїдних клітин у великому сальнику спостерігалось на 20-му тижні вагітності. Виникнення молочних плям у ВЖТ сальника людини спостерігається на 35-му тижні вагітності

Встановлено, що HFD викликає значне збільшення представництва CD11c⁺DC у жировій тканині (табл. 3) [7, 59]. Молекула CD11c є представником родини β₂-інтегринів і використовується як маркер активації моноцитів/макрофагів та DC [54].

Значення клітин CD11c⁺ в розвитку ожиріння було продемонстровано на експериментальній моделі трансгенних мишей CD11c⁻DTR. Відомо, що DTX

є двосубодиничним екзотоксином, що секритується *Corynebacterium diphtheriae*, зв'язується з клітинами через EGFR, який також є рецептором до дифтерійного токсину. Зв'язування DTX з DTR призводить до швидкої загибелі DTR-експресуючих клітин через блокаду синтезу протеїнів. Виснаження популяції клітин CD11c⁺ у трансгенних мишей CD11c⁻DTR супроводжується більш низьким рівнем експресії про-

Таблиця 2. Характеристика дендритних клітин [14, 25]

Субпопуляції DC	Сигнатура фенотипу	TLR	Функціональна спеціалізація
<p>cDC₁ (BATF3-залежні) CD103⁺CD11b⁻ CD207⁺XCR1⁺DNGRI⁺</p> 	<p>CD103^{hi}, CD8α^{+/-}, CD11b⁻, CD11c^{hi}, CD24^{hi}, CD36⁺, CD207⁺ (CLEC4K, лангерин), CCXCR1⁻, BDCA3 (тромбомодулін), CLEC9a^{hi} (DNGR1), MHC II^{hi}, PTPRC (CD45)⁺</p>	<p>2, 3, 4, 6, 9, 11, 12, 13</p>	<p>Розвиток толерантності; індукування CD8⁺ ефektorних Т-клітин</p>
<p>cDC₂ (IRF4-залежні) CD11b⁺SIRPα⁺CX3CR1^{mid}</p>  <p>Subset markers DC-like: CD1c, CD14, CD38, CD11b, VCAN</p>	<p>CD11b^{hi}, CD11c^{hi}, CD24^{+/-}, CD64⁺ (FcγR1A), CD103⁺, CD207⁻ (CLEC4K, лангерин), CCXCR1⁺, BDCA1 (CD1A), SIRPα^{int} (CD172a), MerTK⁺, MHC II⁺, PTPRC (CD45)⁺</p>	<p>1, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 13</p>	<p>Преміювання Th₂-клітин</p>
<p>pDC (E2-2-залежні) CD11c⁻CD11b⁻ CD123⁺CD45RA⁺BDCA2⁺CLEC4C⁺</p> 	<p>CD11b^{low}, CD11c^{dim}, CD24⁺, CD123⁺, BDCA2⁺ (CLEC4C), CLEC9a⁺ (DNGR1), DCA-1^{hi}, Ly6C⁺, SIGLEC H^{hi}, MHC II^{low}, PTPRC (CD45)</p>	<p>7, 9, 12</p>	<p>Індуція Treg-клітин</p>
<p>moDC CD64⁺CD11b⁺SIRPα⁺MAR-1⁺CX3CR1^{int}</p>	<p>CD1c⁺, CD11b^{hi}, CD11c^{hi}, CD14⁺, CD24⁺, CD64⁺ (FcγR1A), CD206⁺ (рецептор манози 1 C-типу), CD209⁺ (DC-SIGN1), CCR2⁺, CX3CR1⁺, CLEC4C⁺ (нейропалон 1), SIRPα⁺ (CD172a), Ly6C⁺, MerTK⁺⁺, MHC II^{hi}</p>	<p>2, 4, 7</p>	<p>Продукція прозапальних цитокінів і презентація антигену в тканині легені під час вторинного контакту з антигеном. Залучення моноцитів у вогнище ураження. Рестимування Th1-клітин пам'яті</p>

запальних цитокінів у жировій та м'язовій тканині і більш високим рівнем чутливості до дії на тлі HFD-індукованого ожиріння, на відміну від мишей дикого типу [49].

Особливий інтерес викликає диференційована зміна функціонального стану DC в печінці та ВЖТ при розвитку ожиріння. Відомо, що DC, локалізовані в периферичних нелімфоїдних тканинах, є «незрілими» антиген-презентуючими клітинами і характеризуються низьким рівнем експресії CD86 та інших коstimулюючих молекул. Розвиток ожиріння супроводжується підвищенням рівня експресії CD86 в DC, присутніх в тканині печінки, але не у ВЖТ. Підвищення активності експресії CD86 в клітинах CD11b⁻CD11c⁺ тканини печінки відзначається вже на третьому тижні HFD, що свідчить про прискорення фенотипового дозрівання DC у відповідь на розвиток ожиріння. Автори вважають, що матурація клітин CD11c⁺, зокрема CD11b⁻CD11c⁺, в тканині печінки є одним із найбільш ранніх ознак HFD-індукованої реакції імунної системи [59].

Дендритні клітини здатні поглинати жирні кислоти, що виділяються з адипоцитів, та акумулювати їх у ліпідних краплях. Вміст ліпідних крапель у їх внутрішньоклітинному просторі високоасоційований з підвищеною імуногенністю DC і більш високим рівнем продукції TNF-α [39].

1.2. Конвенціональні дендритні клітини

Конвенціональні DC жирової тканини представлені субтипами CD11b⁻CD103⁺cDC₁ і CD11b⁺CD103⁻cDC₂ [59]. У фізіологічному стані епідидимальна жирова тканина збагачена CD11b⁺cDC₂, популяція яких за представництвом у структурі імуніцитів займає третє місце після Mφ і T-клітин. При фізіологічному стані локалізовані в жировій тканині

cDC₂ переважно експресують гени, асоційовані з імунорегуляторним фенотипом [68].

Встановлено, що у мишей з нокаутним геном *F-/-* знижена кількість cDC у нелімфоїдних тканинах, і такі миші легко переносять HFD без розвитку метаболічних порушень. Автори вважають, що cDC відіграють ключову роль у регуляції системних метаболічних реакцій, індукованих ожирінням, і сприяють розвитку метазапалення жирової тканини [43, 67].

1.2.1. CDC₁

У фізіологічних умовах cDC₁ ВЖТ високо експресують гени рецептора WNT10B *Fzd1* і фактора транскрипції *Tcf712*. Активація β-катеніну в cDC₁ жирової тканини за допомогою протеїну WNT10B індукує розвиток толерогенного фенотипу cDC₁ з високою продукцією протизапального цитокіну IL-10 [40].

Активація TLR2, TLR4 CD103⁺cDC₁ індукує продукцію IL-12. При ожирінні CD103⁺cDC₁, які продукують IL-12 та IL-18, що сприяють диференціації Th₁-лімфоцитів, хоч і в невеликій кількості, але представлені в жировій тканині (рис. 1) [31].

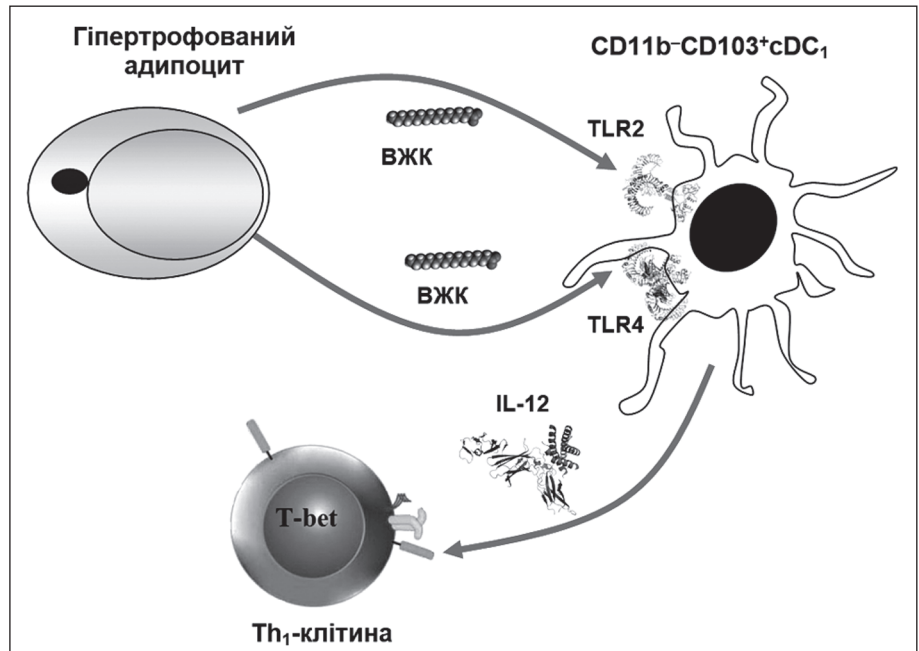


Рисунок 1. Роль cDC₁ у розвитку метазапалення жирової тканини

Таблиця 3. Зміна представництва дендритних клітин у жировій тканині та печінці [59]

Маркери DC	Жирова тканина	Тканина печінки
CD11c ⁺	↑	↑
CD11b ⁺ CD11c ⁺	↑	↑
CD11b ⁺ CD11c ⁺ F4/80 ⁺	↑	↔
CD11b ⁻ CD11c ⁺	↑	↑
CD11b ⁻ CD11c ⁺ B220 ⁺	↑	↑
CD11b ⁺	↑	↑
CD11b ⁺ CD11c ⁻	↔	↑
CD11b ⁺ CD11c ⁻ F4/80 ⁺	↔	↔
CD11b ⁺ CD11c ⁻ F4/80 ⁻	↔	↑

1.2.2. CD11b⁺cDC₂

При ожирінні рекрутинг CD11b⁺cDC₂ в жирову тканину здійснюється хемокінами, які взаємодіють з рецепторами: CCR7 і, меншою мірою, з CCR2. Активация ВЖК TLR4 cDC₂ супроводжується продукцією CCL2, що рекрутує M₁ Мф в жирову тканину [44]. Вважають, що CD11b⁺cDC₂ жирової тканини, секретуючи IL-23, індукують Th₁₇-клітини [31]. Yanhong Chen і співавт. [11] встановили, що в жировій тканині мишей, які перебувають на HFD, відзначається високий рівень CD11c⁺F4/80^{lo}DC, і саме даний тип незрілих cDC з низьким рівнем експресії маркерів зрілості CD80 та CD86 продукує IL-6, TGF-β і IL-23, сприяючи рекрутингу й активації Th₁₇-клітин (рис. 2).

Для міелоїдних клітин — DC і Мф — жирової тканини як мишей, так і людей при розвитку ожиріння характерний високий рівень експресії CD26. Протеїн CD26 є дипептидилпептидазою-4, яка знижує активність інкретинових пептидів (глюкагоноподібного пептиду 1 і глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду), що сприяють зниженню рівня секреції інсуліну, у зв'язку з чим активация CD26 сприяє розвитку інсулінорезистентності, а нокаут гена CD26 запобігає виникненню інсулінорезистентності *in vitro* [34, 60].

Конвенціональні DC відіграють ключову роль у процесі рекрутування Мф у відповідь на метаболічні проблеми, індуковані HFD [59].

1.3. Плазмоцитоїдні дендритні клітини

Плазмоцитоїдні CD11c⁻/BDCA2⁺DC становлять 0,2–0,8 % від усього пулу DC людини [71]. Однак в тканині печінки, навіть у фізіологічних умовах, субпопуляція pDC становить третину всієї популяції DC. Плазмоцитоїдні DC є основними первинними продуцентами IFN-α в організмі людини [62] і відіграють ключову роль у противірусному захисті [51].

Ожиріння супроводжується підвищенням кількості pDC у жировій тканині. У мишей, які отримували HFD, приблизно втричі збільшується представництво

плазмоцитоїдних DC у жировій тканині, ймовірно, за рахунок посилення їх рекрутування з периферичного руслу крові [22]. Amrit Raj Ghosh і співавт. [22] вважають, що химерин адипоцитів ВЖТ взаємодіє з рецептором CMKLR1 циркулюючих у периферичному руслі крові pDC, рекрутує дані клітини в жирову тканину. Рекрутовані pDC активуються *in situ* комплексами «HMGB1/нуклеїнова кислота», які є лігандами рецепторів TLR9 pDC. Активовані таким чином pDC продукують IFN типу I *in situ*, що, у свою чергу, стимулює поляризацію Мф в прозапальний експресуючий фактор транскрипції IRF5 M₁ Мф.

Акумуляція pDC сприяє підвищенню концентрації IFN I типу в жировій тканині. Представник групи протеїнів високої мобільності HMGB1, що виділяється адипоцитами на тлі ожиріння, активує TLR9 pDC у ВЖТ та індукує синтез IFN I типу. У свою чергу, IFN-β індукує синтез CCL2, і, як наслідок, підвищується рекрутинг Мф моноцитарного походження у ВЖТ [22].

Доведено, що IFN I типу роблять значний внесок у розвиток ожиріння і метаболічних порушень. Продемонстровано, що у мишей з нокаутним геном *Ifnar*^{-/-} HFD не індукує розвиток цукрового діабету 2-го типу. Також у мишей E2-2.cre⁺, для яких є характерним дефіцит субпопуляції pDC, спостерігається стійкість до розвитку і метаболічних порушень. Цілком ймовірно, що відсутність рецепції *Ifn-α* у експериментальних тварин, які отримують HFD, перешкоджає, а надлишок активації *Ifn-α*-асоційованих сигнальних шляхів сприяє інфільтрації прозапальних M₁ Мф жирової тканини і тканини печінки [27]. Так, рівень представництва pDC у жировій тканині та тканині печінки під час розвитку ожиріння корелює зі збільшенням кількості M₁ Мф.

Прозапальні M₁ Мф, у свою чергу, сприяють розвитку хронічного запалення ВЖТ (рис. 3).

1.4. Моноцитарні дендритні клітини

Попередниками CD11c⁺/CLEC4C^{lo}moDC є циркулюючі Ly6C^{hi}-моноцити. Диференціювання Ly6C^{hi}-

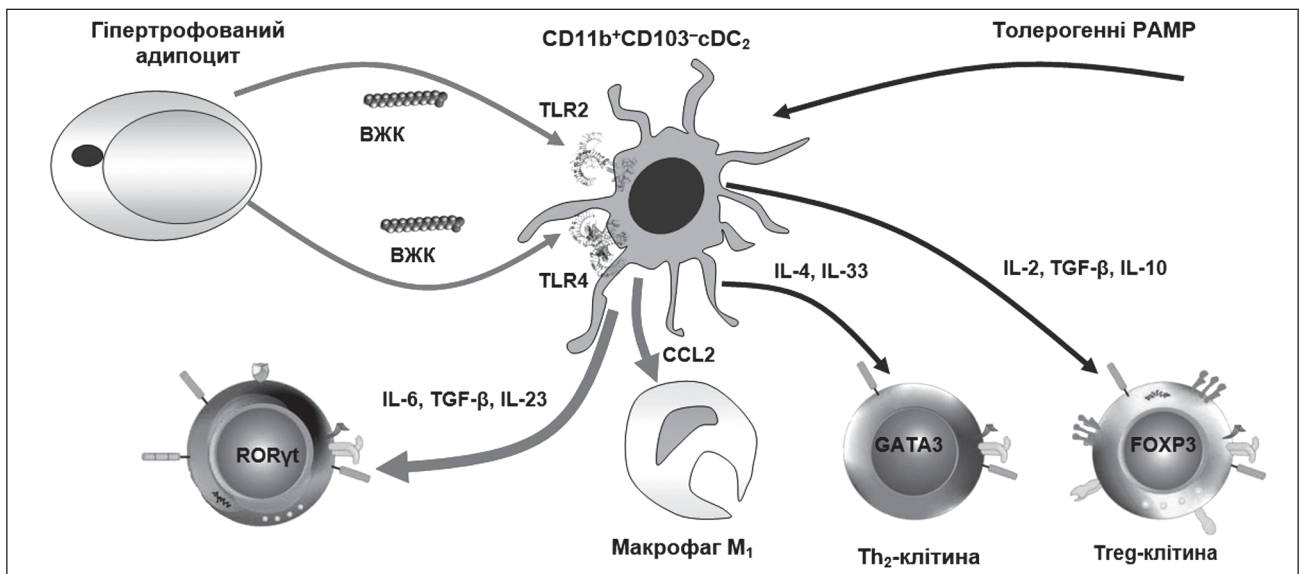


Рисунок 2. Роль cDC₂ у розвитку метазапалення жирової тканини

моноцитів в моDC обумовлено впливом CSF-2 і IL-4. Більшість запальних моDC експресують Lu6C, CD11b, CD11c і продукти МНС класу II [57]. Клітинна сукупність моDC є гетерогенною субпопуляцією, що включає групи клітин з сигнатурою CD14^{low} CD1a⁻ і CD14⁻

CD1a⁺, які відповідають різним послідовним стадіям диференціювання даних міелоїдних клітин. Запальні цитокіни блокують перехід клітин CD1a⁻ в CD1a⁺ моDC й імпринтують фенотип CD1a⁻, що обумовлює дозрівання обох субпопуляцій. Незрілі CD1a⁻ моDC мають високу інтерналізуючу здатність, тоді як зрілі CD1a⁺ моDC відрізняються здатністю продукувати велику кількість IL-12p70 і CCL1 [23].

Розвиток ожиріння у людей супроводжується збільшенням субпопуляції і CD1c⁺моDC в ПЖТ, але не у ВЖТ, і кількість цих клітин позитивно й високо корелює з ІМТ [7].

В жировій тканині моDC, ймовірно, не тільки викликають прозапальний ефект, але й регулюють активність рекрутингу Treg-клітин. Так, Ryutaro Iwabuchi і співавт. [33] встановили, що введення екзогенних ліганда FLT3LG і фактора CSF-2 гуманізованим мишам з цукровим діабетом 2-го типу SCID/Jak3^{null} (hNOJ)В сприяє підвищенню рівня експресії коstimулюючих молекул всіх DC, а також значному збільшенню пулу дендритних клітин, що експресують CD1c та/або CD141 (CD14⁻CD1c⁺cDC₁, CD14⁻CD141⁺cDC₂ і CD14⁺моDC). Введення і FLT3LG, і CSF-2 викликає збільшення кількості Foxp3⁺ Treg-клітин у жировій тканині. Причому введення CSF-2 сприяє підвищенню вмісту активованих CD45RA⁻Foxp3^{hi} Treg-клітин, а введення сполуки CSF-2 з FLT3LG призводить до збільшення пулу CD45RA⁻Foxp3^{lo} Treg-клітин у стані спокою. Автори вважають малоімовірним пояснення цього факту тим, що фактор CSF-2 чинить безпосередній вплив на Treg-клітини, оскільки дані імуніцити ні в гуманізованих мишей NSG, ні в людей не експресують рецептор до CSF-2. Вважають, що DC, особливо ті, які експресують продукти МНС II класу і коstimулюючі молекули (CD80 і CD86), відіграють важливу роль у регуляції диференційованого припливу Treg-клітин.

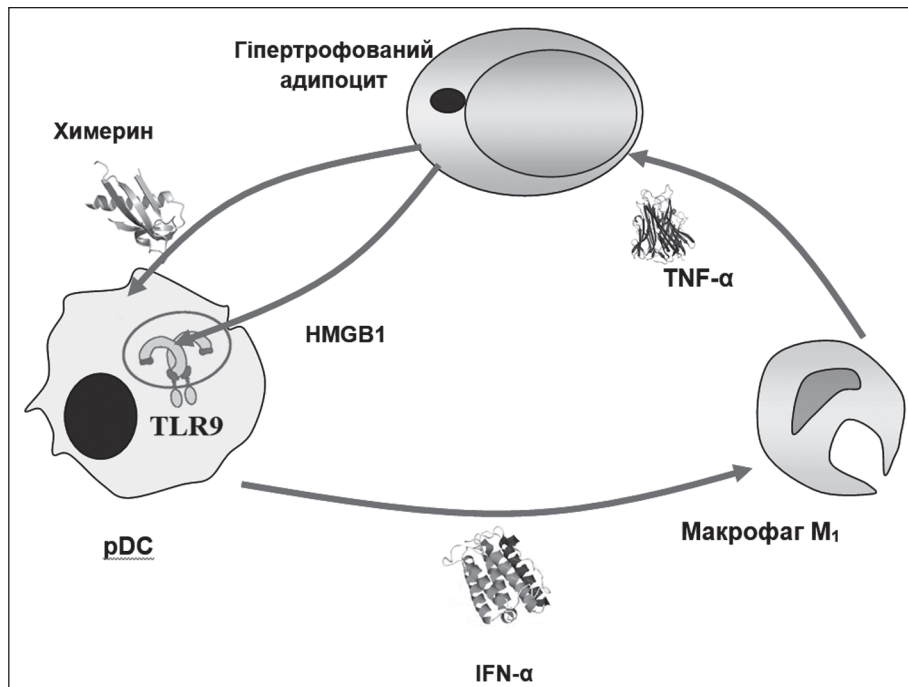


Рисунок 3. Роль pDC в розвитку метазапалення жирової тканини

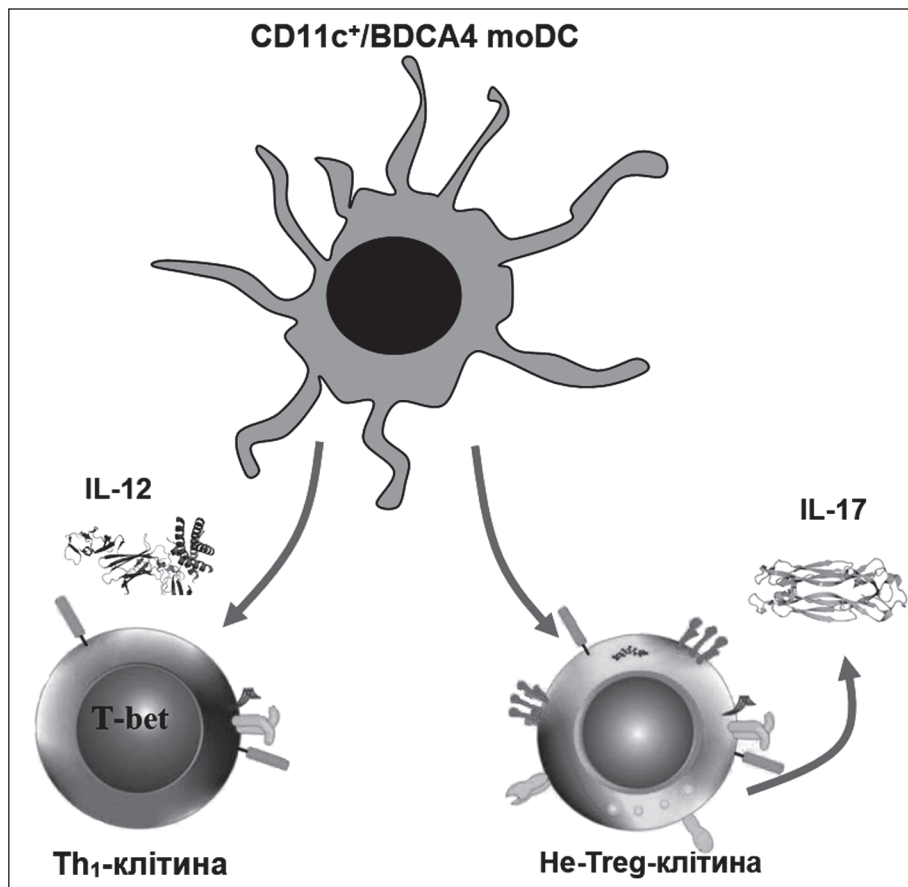
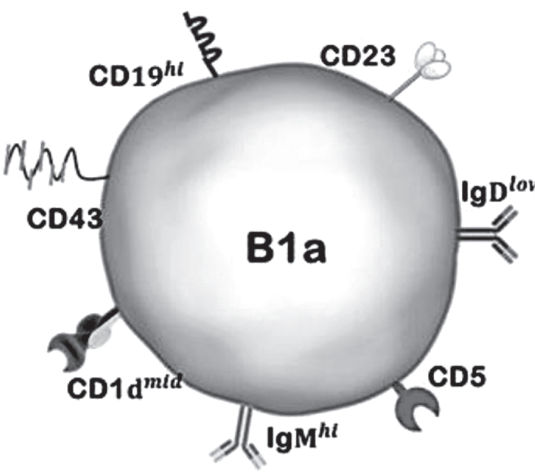
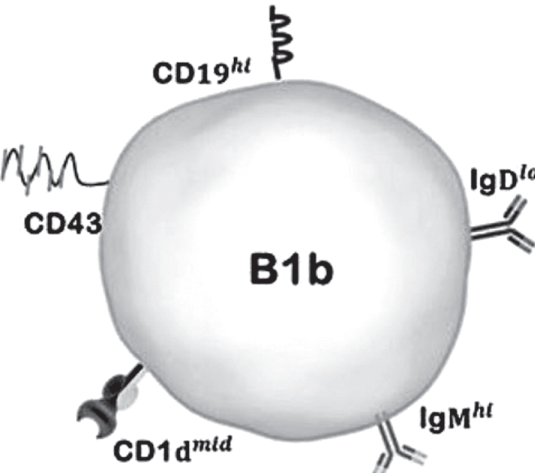
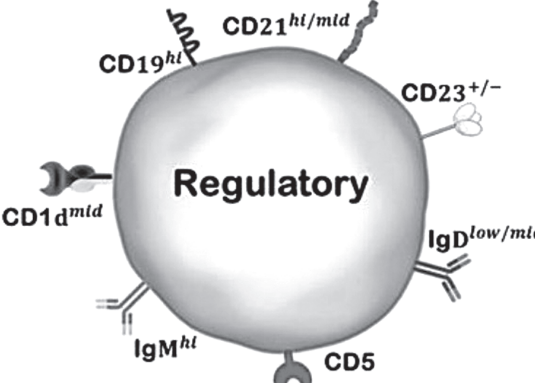
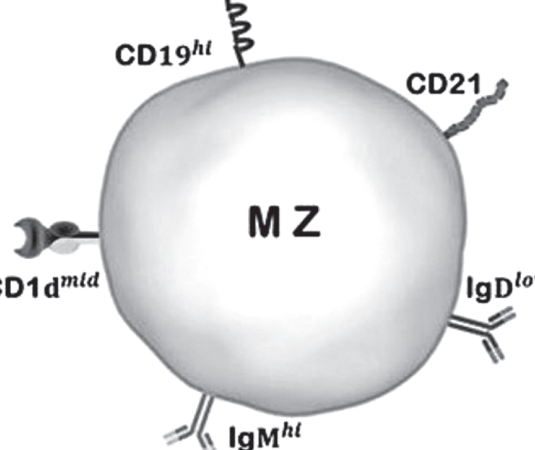
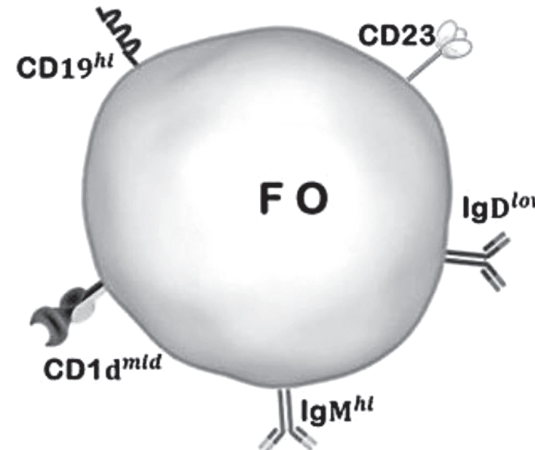


Рисунок 4. Роль моDC у розвитку метазапалення жирової тканини

Таблиця 4. Субпопуляції В-клітин [9]

Субпопуляція	Сигнатура
В-1-клітини	
<p style="text-align: center;">В-1а</p>  <p style="text-align: center;">B1a</p> <p style="text-align: center;">B220^{lo}CD23⁻CD5⁺CD19⁺IgM^{hi}IgD^{lo}CD43⁺</p>	<p style="text-align: center;">В-1b</p>  <p style="text-align: center;">B1b</p> <p style="text-align: center;">B220^{lo}CD23⁻CD5⁻CD19⁺IgM^{hi}IgD^{lo}CD43⁺CD1d^{mid}</p>
<p style="text-align: center;">Breg</p>  <p style="text-align: center;">Regulatory</p> <p style="text-align: center;">CD5⁺CD19^{hi}CD1d^{+/hi}CD21⁺CD23^{+/-}CD43^{+/-}IgM^{hi}IgD^{lo}IL-10⁺</p>	
В-2-клітини	
<p style="text-align: center;">В-MZ</p>  <p style="text-align: center;">M Z</p> <p style="text-align: center;">CD19^{hi}CD1d^{mid}CD21⁺IgM^{hi}IgD^{lo}</p>	<p style="text-align: center;">В-FO</p>  <p style="text-align: center;">F O</p> <p style="text-align: center;">CD19^{hi}CD1d^{mid}CD23⁺IgM^{hi}IgD^{lo}</p>

Залучення супресорних CD45RA⁺Foxp3^{hi}Treg-клітин обумовлено впливом CD14⁻CD141⁺cDC₂, а рекрутування CD45RA⁺Foxp3^{lo} не-Treg-клітин, що продукують IL-17, пов'язане з дією CD1c⁺mDC. Таким чином, можна вважати, що залучення cDC₂ перешкоджає розвитку запалення, а рекрутування mDC сприяє підвищенню активності запального процесу (рис. 4).

2. Значення В-клітин у розвитку метазапалення жирової тканини

2.1. Коротка характеристика В-клітин

Активовані В-клітини виконують функцію презентації антигенів та утворення антитіл у розвитку імунної відповіді. Вважається, що продукування специфічних антитіл плазматичними клітинами лежить в основі набутої резистентності макроорганізму до більшості патогенних мікроорганізмів. Також активовані В-клітини відіграють важливу регуляторну роль у тонкому налаштуванні функціонування імунної системи [3, 26, 65].

Популяція В-клітин складається з В-1-, В-2-лімфоцитів. Клітини В-1-лімфоцитів беруть участь у ранній продукції імуноглобулінів після контакту з ан-

тигеном і несуть відповідальність за стабільний синтез природних протизапальних антитіл IgM, В-2-клітини синтезують автореактивні антитіла IgG, і обидві популяції беруть участь у продукції IgA в жировій тканині (табл. 4) [31].

В-1-клітини розвиваються з В-1-попередників у печінці плода та зберігаються після народження протягом усього життя як самовідновлювальна субпопуляція, клітини якої практично не вивільняються з кісткового мозку протягом постнатального періоду життя, тоді як В-2-лімфоцити розвиваються з транзиторних В-2-клітин, що походять із попередників, які протягом усього життя вивільняються в периферичне русло крові з кісткового мозку [5, 29, 53, 63].

Кількість В-клітин в жировій тканині пропорційна ступеню ожиріння, і зменшення їх представництва асоційоване з інсулінонезалежністю. При фізіологічній масі тіла В-клітини у ВЖТ становлять 10 % від популяції похідних стромальних клітин, розвиток ожиріння супроводжується збільшенням їх пулу до 20 %, причому акумуляція В-клітин відбувається до інфільтрації Мф [73]. У підшкірній жировій тканині людини з ожирінням CD19⁺ В-клітини становлять близько 4 % від попу-

Таблиця 5. Субпопуляції В-1-клітин та клітини, пов'язані з В-1-популяцією [4]

Тип клітини	Фенотип	Локалізація	Функції
В-1а (CD5 ⁺)	B220 ^{lo} CD23 ⁻ CD5 ⁺ CD19 ⁺ IgM ^{hi} IgD ^{lo} CD43 ⁺	Черевна порожнина, селезінка, плевральна порожнина, кістковий мозок, кишечник	Спонтанно секретують поліреактивний природний IgM
В-1b (CD5 ⁻)	B220 ^{lo} CD23 ⁻ CD5 ⁻ CD19 ⁺ IgM ^{hi} IgD ^{lo} CD43 ⁺ CD1d ^{mid}	Черевна порожнина, селезінка, легені	Синтез антитіл після взаємодії з Т-клітиннонезалежними антигенами
В-1-клітини маргінальної зони	B220 ⁺ CD23 ⁻ IgM ^{hi} IgD ^{lo} CD21 ^{hi} CD43 ⁻ CD1d ^{hi}	Маргінальна зона селезінки, субкапсулярні синуси лімфатичних вузлів	Презентація антигену, участь у Т-клітиннонезалежній імунній відповіді
В-1-клітини фолікулярної зони	B220 ^{hi} CD19 ⁺ CD23 ^{hi} CD1d ^{mid} CD21 ^{mid} IgM ^{lo} IgD ^{hi}	Гермінальний центр селезінки	Участь в Т-клітиннозалежній відповіді на вплив антигенів
IRA В	IgM ^{hi} IgD ^{lo} CD23 ^{lo} CD43 ⁺ CD93 ⁺ VLA4 ^{hi} CD19 ^{hi} CD284 ⁺ GMCSF ⁺	Черевна порожнина, селезінка, серозні сайти	Продукція CSF-2 і регуляція синтезу IgM
B _{reg} /B10	CD5 ⁺ CD19 ^{hi} CD1d ^{+/hi} CD21 ⁺ CD23 ^{+/+} CD43 ^{+/+} IgM ^{hi} IgD ^{lo} IL-10 ⁺	Селезінка, черевна порожнина	Продукція IL-10
В-1а.PD-L2	B220 ^{lo} CD23 ⁻ CD5 ⁺ CD173(B7-DC) ⁺ IgM ^{hi} IgD ^{lo}	Селезінка, черевна порожнина	Продукція PtC-пов'язуючих VH11 і VH12 Ig
В-1а.CD73 ^{hi}	B220 ^{lo} CD23 ⁻ CD73 ^{hi} CD39 ⁺	Селезінка, черевна порожнина	Продукція аденозину, що відіграє імуномодулюючу роль під час запалення
В-1а.PC1 ^{lo/hi}	CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD23 ⁻ PC1 ^{lo/hi}	Черевна порожнина	Продукція IgM або IL-10
IL-35 ⁺ В-1	IgM ⁺ CD138 ^{hi} CD43 ⁺ TACI ⁺ CXCR4 ⁺ CD1d ^{mid} Tim1 ^{mid}	Селезінка	Продукція протизапальних цитокінів
CD138 ⁺ В-1а	B220 ^{lo} CD23 ⁻ CD5 ⁺ CD138 ⁺ IgM ^{hi} IgD ^{lo}	Селезінка, черевна порожнина	Синтез великих кількостей природного IgM, в N-термінальних ділянках молекул яких наявні вставки
В-1 людини	CD3 ⁻ CD19 ⁺ CD20 ⁺ CD27 ⁺ CD43 ⁺ CD69 ⁻ CD70 ⁻	Пуповинна та периферична кров дорослої людини	Спонтанна природна генерація IgM і секреція IL-10

ляції похідних стромальних клітин, і вони локалізуються навколо макрофагальних короноподібних структур і в периваскулярному просторі [41]. Гетерогенність розподілу в жировій тканині є характерною для всіх типів імуніцитів, але особливо показова для В-клітин. Так, кількість В-клітин і значення співвідношення В-1 : В-2 значно вищі в жировій тканині сальника, ніж в інших компартментах ВЖТ (епідидимальній, брижовій, епікардіальній, перикардіальній і периваскулярній) [47]. Молочні плями ВЖТ сальника як у людей, так і в мишей містять велику кількість В-клітин, особливо вроджених В-1-клітин [28], що постійно переміщуються в плевральну та черевну порожнини і з них — у ВЖТ сальника [72].

Згідно з думкою Prasad Sriakulapu і Coleen A. McNamara [58], популяція В-клітин жирової тканини характеризується більш високим співвідношенням клітин В-1 : В-2, ніж у тканині селезінки та кісткового мозку. В-1-клітини інгібують запалення при ожирінні за рахунок продукції природного IgM, тоді як В-2-клітини сприяють його розвитку при ожирінні за рахунок виробництва прозапальних цитокінів і синтезу IgG, регуляторні В-клітини пригнічують запальний процес в результаті синтезу IL-10.

2.2. В-1-КЛІТИНИ

На сьогодні виділяють декілька субпопуляцій В-1-клітин (табл. 5).

Міграція клітин В-1 у жирову тканину контролюється макрофагальним хемокіном CXCL13 [72].

Імуноглобулін-продукуючі В-1-клітини синтезують природні антитіла класу IgM проти так званих Т-незалежних антигенів, зазвичай вуглеводних або фосфоліпідних, характерних для коменсальних бактерій. Прототипом антитіл, що секретуються В-1-клітинами, є антитіла проти антигенів груп крові АВО. Природні антитіла є поліреактивними або поліспецифічними, оскільки вони можуть зв'язуватися як з мікробними антигенами, так і з аутоантигенами [36]. Крім IgM, В-1-клітини продукують і поліреактивні антитіла класу IgA, що роблять свій внесок у захист слизових оболонок поряд з IgA, який секретується В-FO-лімфоцитами [46]. Природні антитіла захищають макроорганізм від антигенів (наприклад, капсульних полісахаридів), які не викликають монореактивну антитільну відповідь. Субпопуляція В-1-клітин складається з клітин CD5⁺CD11b⁻В-1a, що високо продукують IgM, і клітин CD5⁻CD11b⁺В-1b, що низько продукують IgM [28]. Необхідно відзначити, що клітини

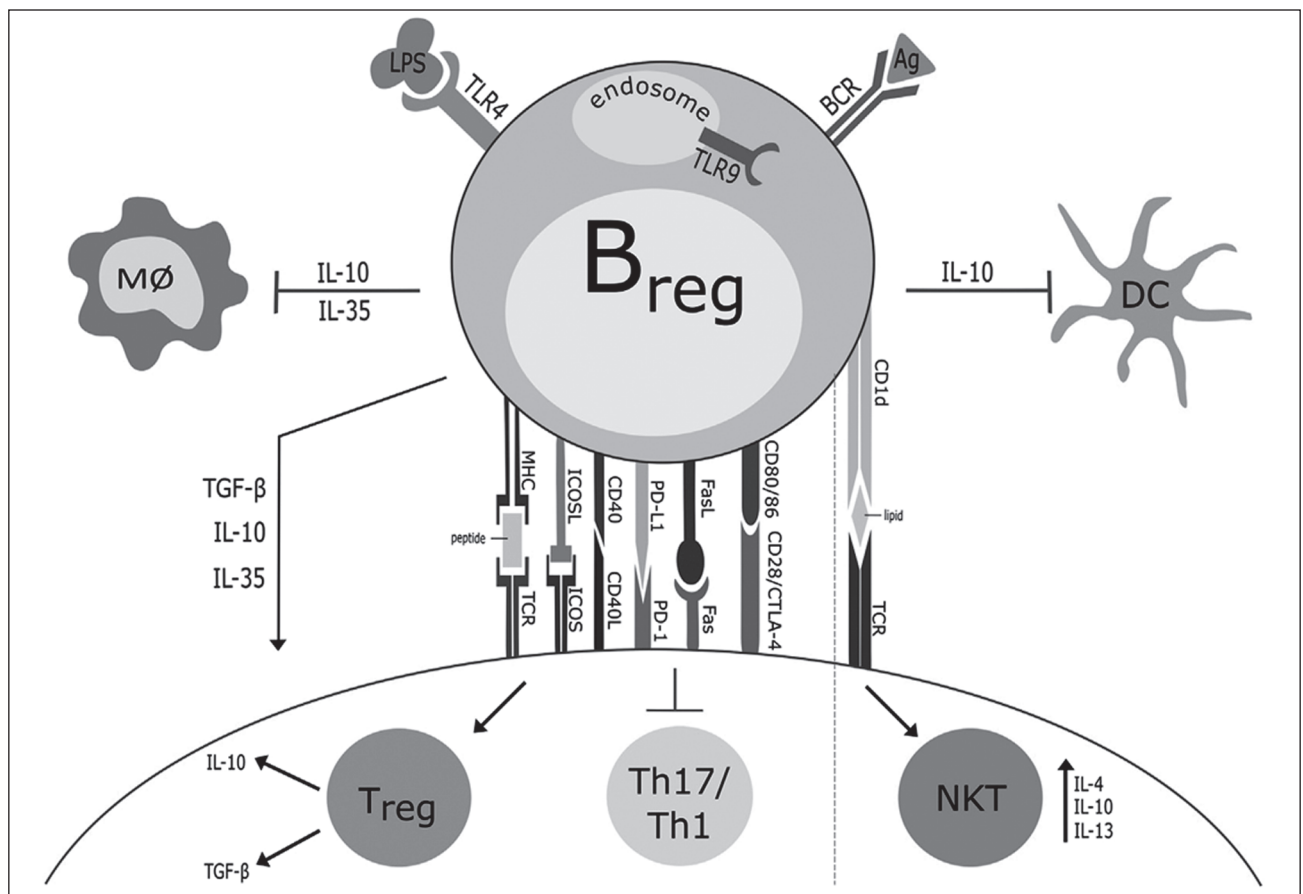


Рисунок 5. Механізми протизапальної дії Breg-клітин [64]

Примітка: експресія та секреція супресорних медіаторів у Breg-клітинах індукуються лігандами TLR і збудженням BCR та CD40. Breg-клітини інгібують ефektorні Т-клітини (зокрема, Th₁- і Th₁₇-клітини), одночасно стимулюючи проліферацію Treg-клітин. Вплив Breg-клітин на Т-клітини опосередковується взаємодією мембранопов'язаних молекул і дією цитокінів IL-10, TGF-β та IL-35. Також Breg-клітини, продукуючи IL-10, інгібують прозапальну активність DC і Mφ.

CD5⁺CD11b⁻V-1a є довгоживучими лімфоцитами та їх втрата може бути необоротною [16].

Регуляторні В-клітини (Vreg-), що секретують ІЛ-10, чинять виражену протизапальну дію при ожирінні (рис. 5) [55].

Фенотип Vreg-клітин, що продукують ІЛ-10 ПЖТ й епідидимальної ВЖТ, був ідентифікований як CD1d^{lo}CD5^{-/lo}CD11b^{lo}CD21/CD35^{lo}CD23^{-/lo}CD25⁺CD69⁺CD72^{hi}CD185⁻CD196⁺IgM⁺IgD⁺IL-10⁺, який відрізнявся від інших ІЛ-10-продукуючих В-клітин — CD1d^{hi}CD5⁺, виділених із селезінки і черевної порожнини, що експресують [48]. Дефіцит ІЛ-10-продукуючих В-клітин супроводжується більш вираженою інфільтрацією жирової тканини мишей з ожирінням Мф і Т-клітинами [50]. Кількість толерогенних Vreg-клітин у жировій тканині, на відміну від В-2-клітин, значно зменшується під час розвитку ожиріння. Встановлено, що характерною особливістю Vreg-клітин у жировій тканині є їх здатність продукувати ІЛ-10. Розвиток ожиріння супроводжується зниженням рівня продукції ІЛ-10 Vreg-клітинами жирової тканини. Специфічна делеція гена *Il-10* в даних клітинах у експериментальних тварин призводила до посилення метазапалення на тлі HFD і збільшення метаболічних розладів. Адаптивний трансфер достатньої кількості ІЛ-10-продукуючих В-клітин значно знижував продукцію прозапальних цитокінів (TNF- α , CCL2) і рівень експресії CD44 та продукції IFN- γ у Th₁-клітин [48].

2.3. В-2-клітини

Субпопуляція В₂-лімфоцитів складається з маргінальних В-MZ- і фолікулярних В-FO-клітин [29].

Транзиторні В-2-клітини після індукції протейном NOTCH2 диференціюються в В-MZ-клітини. Дані клітини експресують поліреактивний В-клітинний рецептор BCR, рецептори комплементу (CD21 і CD35) та молекулу CD1d, подібну до молекул МНС І класу. В-MZ-клітини продукують поліреактивні ІgM-антитіла, що полегшують елімінацію мікроорганізмів і апоптотичних клітин [10]. Подібно В-1-клітинам, В-MZ-клітини розпізнають Т-незалежні вуглеводні, фосфоліпідні антигени, проліферують і секретують низькоафінні антитіла класу ІgM. На відміну від В-1 клітин В-MZ клітини беруть участь у реакціях і на Т-залежні антигени, генеруючи високоафінні антитіла класу ІgG [35]. В-MZ-клітини є універсальною популяцією клітин, що швидко виробляють антитіла до Т-незалежних і Т-залежних антигенів [10].

Фолікулярні В-клітини розвиваються в селезінці із транзиторних В-2-клітин після BCR-опосередкованої індукції тирозинкінази Брутона і локалізуються в лімфатичних вузлах і селезінці. Ці В-клітини є конвенціональними В-лімфоцитами адаптивної імунної системи і представляють найчисленнішу субпопуляцію В-клітин. Основною функцією В-FO клітин є синтез довгоживучих високоафінних антитіл класу ІgG проти Т-залежних антигенів [66].

Розрізняють два варіанти активації В-клітин: залежний і незалежний від Т-клітин. Активація В-FO клітин, залежна від Т-клітин, зазвичай відбувається в гермі-

нальному (зародковому) центрі лімфатичного вузла. Гермінальний центр представляє собою інтенсивну кооперацію клітин: GC-, Т-фолікулярних хелперних (T_{FH}-), Т-фолікулярних регуляторних (T_{FR}-) клітин, Мф твігільного тіла і FDC. Стимуляція BCR антигеном викликає потребу в костимуляції, що забезпечується CD4⁺T_{FH}-клітинами. За відсутності Т-хелперної костимуляції В-клітини гинуть [52].

Необхідно підкреслити, що В-2-клітини є одними з перших імунних клітин, що накопичуються в жировій тканині у відповідь на HFD. Через 3 тижні після призначення HFD у експериментальних мишей C57BL6/J відзначається триразове збільшення кількості В-клітин в епідидимальному депо ВЖТ, в той час як кількість Т-клітин збільшується після 6 тижнів дієти, а кількість Мф — тільки після 12 тижнів HFD. Підвищений вміст В-клітин у ВЖТ зберігається протягом наступних 9 тижнів [19].

Рекрутування й активація клітин В-2-лімфоцитів при розвитку ожиріння у ВЖТ опосередкована взаємодією LTB4 з його рецептором LTB4R1 [73].

При HFD-індукованому ожирінні В-2-клітини накопичуються в жировій тканині мишей і сприяють активації прозапальних М₁ Мф за рахунок синтезу специфічних, можливо, патогенних антитіл ІgG [41].

В-2-клітини сприяють розвитку запалення. Глобальний дефіцит В-клітин супроводжується вкрай низьким рівнем активності HFD-індукованого запалення жирової тканини [17, 73]. У мишей з дефіцитом В-клітин (V^{null}) практично не розвивається HFD-індукована інсулінорезистентність. Адаптивне перенесення мишам-реципієнтам V^{null} В-2-клітин жирової тканини від мишей-донорів дикого типу підвищує рівень HFD-індукованої інсулінорезистентності [73].

У мишей з ожирінням специфічні для епідидимальної ВЖТ В-2-клітини секретують прозапальні цитокіни, такі як ІЛ-6 та IFN- γ , регулюють активацію Т₁₇-клітин і формують прозапальний фенотип у Мф. Дефіцит В-клітин у мишей, які отримували HFD, супроводжується більш низьким рівнем концентрації прозапальних цитокінів, зокрема IFN- γ , в епідидимальній ВЖТ [7, 17, 45]. Крім того, В-клітини можуть продукувати CXCL8/ІЛ-8, рівень продукції якого корелює зі значенням ІМТ хворих з ожирінням. З огляду на те, що CXCL8/ІЛ-8 є хемоатрактантами нейтрофілів, В-клітини, можливо, сприяють рекрутуванню нейтрофілів у ВЖТ і прогресу метаболічних розладів [56].

Циркулюючі В-клітини в осіб з ожирінням і цукровим діабетом, які страждають від ожиріння, продукують вищу кількість ІЛ-6 та TNF- α порівняно зі здоровими людьми [74].

Таким чином, В-клітини є невід'ємним компонентом організованого метазапалення підшкірного жиру, і кожна їх субпопуляція виконує свою роль у підтримці жирової тканини і розвитку метазапалення.

У осіб з ожирінням відзначається підвищений рівень вмісту імуноглобулінів у сироватці крові, а введений екзогенний імуноглобулін у експериментальних тварин викликає метазапалення жирової тканини

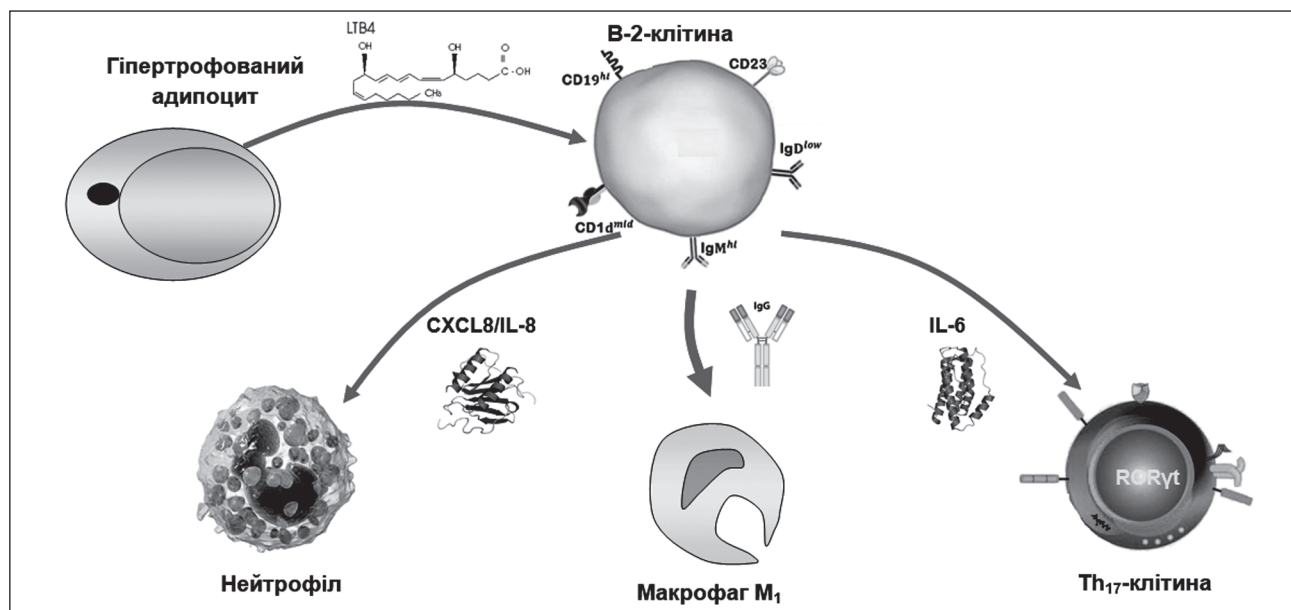


Рисунок 6. Роль В-2-клітин у розвитку метазапалення жирової тканини

й інсулінорезистентність периферичних тканин [69]. Продемонстровано, що при ожирінні у мишей молекули IgG_{2c} в епідидимальній ВЖТ локалізуються поблизу короноподібних структур жирової тканини. Вважають, що IgG відіграє істотну роль у забезпеченні як ефективного кліренсу некротичних адипоцитів, так і розвитку метазапалення [17]. Адоптивне перенесення IgG від мишей, які отримували HFD, мишам з дефіцитом В-клітин, які не отримували HFD, індукуює інсулінорезистентність. Вважають, що Fc-фрагменти IgG, зв'язуючись з макрофагальними рецепторами FcγR, індукують секрецію прозапальних TNF-α, які порушують сприйняття рецепції інсуліну (рис. 6) [69].

Висновки

Дендритні та В-клітини є імуніцитами адаптивної імунної системи, що беруть участь у формуванні метазапалення жирової тканини при розвитку ожиріння. Дані більшості досліджень свідчать про те, що при прогресуванні ожиріння DC в цілому сприяють розвитку метазапалення. Ожиріння на тлі експериментального виснаження DC у жировій тканині супроводжується низьким рівнем інфільтрації прозапальними макрофагами як жирової тканини, так і тканини печінки в поєднанні з більш високим рівнем чутливості до дії інсуліну периферичних тканин. Конвенціональні, плазмочитоїдні та моноцитарні дендритні клітини, накопичуючись у жировій тканині, сприяють створенню прозапального мікрооточення, продукуючи прозапальні цитокіни й хемокіни, які рекрутують Th₁-, Th₁₇-клітини та ефektorні прозапальні клітини — макрофаги й нейтрофіли.

Ожиріння призводить до акумуляції В-2-клітин у жировій тканині, більш активної продукції В-клітинно-асоційованих прозапальних цитокінів і генерації IgG, що рекрутує макрофаги M₁ у жирову тканину. Однак численні питання регуляції рекрутингу, активації DC і В-клітин при розвитку ожирін-

ня залишаються нез'ясованими. Зокрема, невідомі фактори, що здійснюють рекрутинг толерогенних DC і Vreg-клітин, механізми регуляції їх рекрутування в різні депо жирової тканини і можливості активації даних клітин тригери синтезу протективних антитіл класу IgM, залишаються невідомими антигени, що беруть участь в активації адаптивної імунної системи при розвитку ожиріння.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

References

1. Abaturov AE. Metabolic syndrome in children (lecture). *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik*. 2007;10:57-65. (in Russian).
2. Abaturov AE. Features of metabolic syndrome in children. *Dytyachyj lykar*. 2011;4(11):54-61. (in Russian).
3. Alhabbab RY, Nova-Lamperti E, Aravena O, et al. Regulatory B cells: Development, phenotypes, functions, and role in transplantation. *Immunol Rev*. 2019 Nov;292(1):164-179. doi: 10.1111/imr.12800.
4. Aziz M, Holodick NE, Rothstein TL, Wang P. The role of B-1 cells in inflammation. *Immunol Res*. 2015;63(1-3):153-166. doi:10.1007/s12026-015-8708-3.
5. Baumgarth N. The double life of a B-1 cell: self-reactivity selects for protective effector functions. *Nat Rev Immunol*. 2011 Jan;11(1):34-46. doi: 10.1038/nri2901.
6. Bénézéch C, Luu NT, Walker JA, et al. Inflammation-induced formation of fat-associated lymphoid clusters. *Nat Immunol*. 2015 Aug;16(8):819-828. doi: 10.1038/ni.3215.
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 Sep;61(9):2238-47. doi: 10.2337/db11-1274.
8. Breton G, Zheng S, Valieris R, Tojal da Silva I, Satija R, Nussenzweig MC. Human dendritic cells (DCs) are derived from distinct circulating precursors that are precommitted to become CD1c+ or CD141+

- DCs. *J Exp Med*. 2016 Dec 12;213(13):2861-2870. doi: 10.1084/jem.20161135.
9. Castañeda-Sánchez JI, Duarte ARM, Domínguez-López ML, Cruz-López JJ de la, Luna-Herrera J. B Lymphocyte as a Target of Bacterial Infections. In *Lymphocyte Updates - Cancer, Autoimmunity and Infection*. InTech. 2017. doi: 10.5772/intechopen.69346.
 10. Cerutti A, Cols M, Puga I. Marginal zone B cells: virtues of innate-like antibody-producing lymphocytes. *Nat Rev Immunol*. 2013 Feb;13(2):118-32. doi: 10.1038/nri3383.
 11. Chen Y, Tian J, Tian X, et al. Adipose tissue dendritic cells enhances inflammation by prompting the generation of Th17 cells. *PLoS One*. 2014 Mar 18;9(3):e92450. doi: 10.1371/journal.pone.0092450.
 12. Cho KW, Zamarron BF, Muir LA, et al. Adipose Tissue Dendritic Cells Are Independent Contributors to Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance. *J Immunol*. 2016 Nov 1;197(9):3650-3661. doi: 10.4049/jimmunol.1600820.
 13. Chung KJ, Nati M, Chavakis T, Chatzigeorgiou A. Innate immune cells in the adipose tissue. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018 Dec;19(4):283-292. doi: 10.1007/s11154-018-9451-6.
 14. Collin M, Bigley V. Human dendritic cell subsets: an update. *Immunology*. 2018 May;154(1):3-20. doi: 10.1111/imm.12888.
 15. Cruz-Migoni S, Caamaño J. Fat-Associated Lymphoid Clusters in Inflammation and Immunity. *Front Immunol*. 2016 Dec 21;7:612. doi: 10.3389/fimmu.2016.00612.
 16. Cunningham AF, Flores-Langarica A, Bobat S, et al. B1b cells recognize protective antigens after natural infection and vaccination. *Front Immunol*. 2014 Oct 31;5:535. doi: 10.3389/fimmu.2014.00535.
 17. DeFuria J, Belkina AC, Jagannathan-Bogdan M, et al. B cells promote inflammation in obesity and type 2 diabetes through regulation of T-cell function and an inflammatory cytokine profile. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Mar 26;110(13):5133-8. doi: 10.1073/pnas.1215840110.
 18. Di Cesare M, Soric M, Bovet P, et al. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Med*. 2019 Nov 25;17(1):212. doi: 10.1186/s12916-019-1449-8.
 19. Duffaut C, Galitzky J, Lafontan M, Bouloumié A. Unexpected trafficking of immune cells within the adipose tissue during the onset of obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009 Jul 10;384(4):482-5. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.05.002.
 20. Gardner A, de Mingo Pulido Á, Ruffell B. Dendritic Cells and Their Role in Immunotherapy. *Front Immunol*. 2020 May 21;11:924. doi: 10.3389/fimmu.2020.00924.
 21. Gepstein V, Weiss R. Obesity as the Main Risk Factor for Metabolic Syndrome in Children. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Aug 16;10:568. doi: 10.3389/fendo.2019.00568.
 22. Ghosh AR, Bhattacharya R, Bhattacharya S, et al. Adipose Recruitment and Activation of Plasmacytoid Dendritic Cells Fuel Metaflammation. *Diabetes*. 2016 Nov;65(11):3440-3452. doi: 10.2337/db16-0331.
 23. Gogolak P, Rethi B, Szatmari I, Lanyi A, Dezso B, Nagy L, Rajnavolgyi E. Differentiation of CD1a- and CD1a+ monocyte-derived dendritic cells is biased by lipid environment and PPARgamma. *Blood*. 2007 Jan 15;109(2):643-52. doi: 10.1182/blood-2006-04-016840.
 24. Grobler L, Visser M, Siegfried N. Healthy Life Trajectories Initiative: Summary of the evidence base for pregnancy-related interventions to prevent overweight and obesity in children. *Obes Rev*. 2019 Aug;20 Suppl 1:18-30. doi: 10.1111/obr.12767.
 25. Gulubova M. Myeloid and Plasmacytoid Dendritic Cells and Cancer - New Insights. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Oct 13;7(19):3324-3340. doi: 10.3889/oamjms.2019.735.
 26. Häfner SJ. The many (sur)faces of B cells. *Biomed J*. 2019 Aug;42(4):201-206. doi: 10.1016/j.bj.2019.09.001.
 27. Hannibal TD, Schmidt-Christensen A, Nilsson J, Fransén-Petersson N, Hansen L, Holmberg D. Deficiency in plasmacytoid dendritic cells and type I interferon signalling prevents diet-induced obesity and insulin resistance in mice. *Diabetologia*. 2017 Oct;60(10):2033-2041. doi: 10.1007/s00125-017-4341-0.
 28. Harmon DB, Srikakulapu P, Kaplan JL, et al. Protective Role for B-1b B Cells and IgM in Obesity-Associated Inflammation, Glucose Intolerance, and Insulin Resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Apr;36(4):682-91. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307166.
 29. Hoffman W, Lakkis FG, Chalasani G. B Cells, Antibodies, and More. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Jan 7;11(1):137-54. doi: 10.2215/CJN.09430915.
 30. Hooper JK, Eggink LL, Cote R. Stories From the Dendritic Cell Guardhouse. *Front Immunol*. 2019 Dec 11;10:2880. doi: 10.3389/fimmu.2019.02880.
 31. Ivanov S, Merlin J, Lee MKS, Murphy AJ, Guinamard RR. Biology and function of adipose tissue macrophages, dendritic cells and B cells. *Atherosclerosis*. 2018 Apr;271:102-110. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.018.
 32. Ivanov S, Scallan JP, Kim KW, et al. CCR7 and IRF4-dependent dendritic cells regulate lymphatic collecting vessel permeability. *J Clin Invest*. 2016 Apr 1;126(4):1581-91. doi: 10.1172/JCI84518.
 33. Iwabuchi R, Ikeno S, Kobayashi-Ishihara M, et al. Introduction of Human Flt3-L and GM-CSF into Humanized Mice Enhances the Reconstitution and Maturation of Myeloid Dendritic Cells and the Development of Foxp3+CD4+ T Cells. *Front Immunol*. 2018 May 28;9:1042. doi: 10.3389/fimmu.2018.01042.
 34. Klemann C, Wagner L, Stephan M, von Hörsten S. Cut to the chase: a review of CD26/dipeptidyl peptidase-4s (DPP4) entanglement in the immune system. *Clin Exp Immunol*. 2016 Jul;185(1):1-21. doi: 10.1111/cei.12781.
 35. Lee S, Ko Y, Kim TJ. Homeostasis and regulation of autoreactive B cells. *Cell Mol Immunol*. 2020 Jun;17(6):561-569. doi: 10.1038/s41423-020-0445-4.
 36. Lobo PI. Role of Natural Autoantibodies and Natural IgM Anti-Leucocyte Autoantibodies in Health and Disease. *Front Immunol*. 2016 Jun 6;7:198. doi: 10.3389/fimmu.2016.00198.
 37. Luo XL, Dalod M. The quest for faithful in vitro models of human dendritic cells types. *Mol Immunol*. 2020 Jul;123:40-59. doi: 10.1016/j.molimm.2020.04.018.
 38. Lutz MB, Strobl H, Schuler G, Romani N. GM-CSF Monocyte-Derived Cells and Langerhans Cells As Part of the Dendritic Cell Family. *Front Immunol*. 2017 Oct 23;8:1388. doi: 10.3389/fimmu.2017.01388.
 39. Macdougall CE, Longhi MP. Adipose tissue dendritic cells in steady-state. *Immunology*. 2019 Mar;156(3):228-234. doi: 10.1111/imm.13034.
 40. Macdougall CE, Wood EG, Loschko J, et al. Visceral Adipose Tissue Immune Homeostasis Is Regulated by the Crosstalk between Adipocytes and Dendritic Cell Subsets. *Cell Metab*. 2018 Mar 6;27(3):588-601.e4. doi: 10.1016/j.cmet.2018.02.007.
 41. McDonnell ME, Ganley-Leal LM, Mehta A, et al. B lymphocytes in human subcutaneous adipose crown-like structures. *Obesity (Silver Spring)*. 2012 Jul;20(7):1372-8. doi: 10.1038/oby.2012.54.
 42. McGuire S. World Health Organization. *Comprehensive Implementation Plan on Maternal, Infant, and Young Child Nutrition*. Geneva, Switzerland, 2014. *Adv Nutr*. 2015 Jan 15;6(1):134-5. doi: 10.3945/an.114.007781.

43. McKenna HJ, Stocking KL, Miller RE, et al. Mice lacking *flt3* ligand have deficient hematopoiesis affecting hematopoietic progenitor cells, dendritic cells, and natural killer cells. *Blood*. 2000 Jun 1;95(11):3489-97.
44. McKernan K, Varghese M, Patel R, Singer K. Role of TLR4 in the induction of inflammatory changes in adipocytes and macrophages. *Adipocyte*. 2020 Dec;9(1):212-222. doi: 10.1080/21623945.2020.1760674.
45. McLaughlin T, Ackerman SE, Shen L, Engleman E. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017 Jan 3;127(1):5-13. doi: 10.1172/JCI88876.
46. Meyer-Bahlburg A. B-1 cells as a source of IgA. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 Dec;1362:122-31. doi: 10.1111/nyas.12801.
47. Moro K, Yamada T, Tanabe M, et al. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)/Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature*. 2010 Jan 28;463(7280):540-4. doi: 10.1038/nature08636.
48. Nishimura S, Manabe I, Takaki S, et al. Adipose Natural Regulatory B Cells Negatively Control Adipose Tissue Inflammation. *Cell Metab*. 2013 Nov 5;18(5):759-766. doi: 10.1016/j.cmet.2013.09.017.
49. Paisouris D, Li PP, Thapar D, Chapman J, Olefsky JM, Neels JG. Ablation of CD11c-positive cells normalizes insulin sensitivity in obese insulin resistant animals. *Cell Metab*. 2008 Oct;8(4):301-9. doi: 10.1016/j.cmet.2008.08.015.
50. Pillai S, Cariappa A. The follicular versus marginal zone B lymphocyte cell fate decision. *Nat Rev Immunol*. 2009 Nov;9(11):767-77. doi: 10.1038/nri2656.
51. Reizis B. Plasmacytoid Dendritic Cells: Development, Regulation, and Function. *Immunity*. 2019 Jan 15;50(1):37-50. doi: 10.1016/j.immuni.2018.12.027.
52. Rettig TA, Harbin JN, Harrington A, Dohmen L, Fleming SD. Evasion and interactions of the humoral innate immune response in pathogen invasion, autoimmune disease, and cancer. *Clin Immunol*. 2015 Oct;160(2):244-54. doi: 10.1016/j.clim.2015.06.012.
53. Sanz I, Wei C, Jenks SA, et al. Challenges and Opportunities for Consistent Classification of Human B Cell and Plasma Cell Populations. *Front Immunol*. 2019 Oct 18;10:2458. doi: 10.3389/fimmu.2019.02458.
54. Schittenhelm L, Hilkens CM, Morrison VL. 2 Integrins As Regulators of Dendritic Cell, Monocyte, and Macrophage Function. *Front Immunol*. 2017 Dec 20;8:1866. doi: 10.3389/fimmu.2017.01866.
55. Shaikh SR, Haas KM, Beck MA, Teague H. The effects of diet-induced obesity on B cell function. *Clin Exp Immunol*. 2015 Jan;179(1):90-9. doi: 10.1111/cei.12444.
56. Sharabiani MT, Vermeulen R, Scoccianti C, et al. Immunologic profile of excessive body weight. *Biomarkers*. 2011 May;16(3):243-51. doi: 10.3109/1354750X.2010.547948.
57. Sprangers S, de Vries TJ, Everts V. Monocyte Heterogeneity: Consequences for Monocyte-Derived Immune Cells. *J Immunol Res*. 2016;2016:1475435. doi: 10.1155/2016/1475435.
58. Srikakulapu P, McNamara CA. B Lymphocytes and Adipose Tissue Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020 May;40(5):1110-1122. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312467.
59. Stefanovic-Racic M, Yang X, Turner MS, et al. Dendritic cells promote macrophage infiltration and comprise a substantial proportion of obesity-associated increases in CD11c+ cells in adipose tissue and liver. *Diabetes*. 2012 Sep;61(9):2330-9. doi: 10.2337/db11-1523.
60. Sundara Rajan S, Longhi MP. Dendritic cells and adipose tissue. *Immunology*. 2016 Dec;149(4):353-361. doi: 10.1111/imm.12653.
61. Suzuki K. Chronic Inflammation as an Immunological Abnormality and Effectiveness of Exercise. *Biomolecules*. 2019 Jun 7;9(6):223. doi: 10.3390/biom9060223.
62. Swiecki M, Colonna M. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells. *Nat Rev Immunol*. 2015 Aug;15(8):471-85. doi: 10.1038/nri3865.
63. Tedder TF. B10 cells: a functionally defined regulatory B cell subset. *J Immunol*. 2015 Feb 15;194(4):1395-401. doi: 10.4049/jimmunol.1401329.
64. van de Veen W, Stanic B, Wirz OF, Jansen K, Globinska A, Akdis M. Role of regulatory B cells in immune tolerance to allergens and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Sep;138(3):654-665. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.006.
65. Wang L, Fu Y, Chu Y. Regulatory B Cells. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1254:87-103. doi: 10.1007/978-981-15-3532-1_8.
66. Wang Y, Liu J, Burrows PD, Wang JY. B Cell Development and Maturation. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1254:1-22. doi: 10.1007/978-981-15-3532-1_1.
67. Waskow C, Liu K, Darrasse-Jèze G, Guermontprez P, et al. The receptor tyrosine kinase *Flt3* is required for dendritic cell development in peripheral lymphoid tissues. *Nat Immunol*. 2008 Jun;9(6):676-83. doi: 10.1038/ni.1615.
68. Weinstock A, Moura Silva H, Moore KJ, Schmidt AM, Fisher EA. Leukocyte Heterogeneity in Adipose Tissue, Including in Obesity. *Circ Res*. 2020 May 22;126(11):1590-1612. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316203.
69. Winer DA, Winer S, Shen L, et al. B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. *Nat Med*. 2011 May;17(5):610-7. doi: 10.1038/nm.2353.
70. World Health Organization. Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013–2020. Available from: http://www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/. Accessed 31 May 2013.
71. Xiong H, Carter RA, Leiner IM, et al. Distinct Contributions of Neutrophils and CCR2+ Monocytes to Pulmonary Clearance of Different *Klebsiella pneumoniae* Strains. *Infect Immun*. 2015 Sep;83(9):3418-27. doi: 10.1128/IAI.00678-15.
72. Yin C, Mohanta SK, Srikakulapu P, Weber C, Habenicht AJ. Artery Tertiary Lymphoid Organs: Powerhouses of Atherosclerosis Immunity. *Front Immunol*. 2016 Oct 10;7:387. doi: 10.3389/fimmu.2016.00387.
73. Ying W, Wollam J, Ofrecio JM, et al. Adipose tissue B2 cells promote insulin resistance through leukotriene LTB4/LTB4R1 signaling. *J Clin Invest*. 2017 Mar 1;127(3):1019-1030. doi: 10.1172/JCI90350.
74. Zhai X, Qian G, Wang Y, et al. Elevated B Cell Activation is Associated with Type 2 Diabetes Development in Obese Subjects. *Cell Physiol Biochem*. 2016;38(3):1257-66. doi: 10.1159/000443073.

Отримано/Received 06.11.2020

Рецензовано/Revised 20.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 26.11.2020 ■

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; <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

A.E. Abaturov, A.A. Nikulina

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

The role of dendritic and B-cells in the development of metainflammation of adipose tissue in obesity

Abstract. The literature review presents modern data on the spectrum of functional capabilities of the main dendritic cells and B-lymphocytes in the development of metainflammation of adipose tissue in obesity. Dendritic cells functionally link innate and adaptive immunity. The functioning of a subpopulation of professional antigen-presenting lymphocytes — dendritic cells determines the processing, antigen presentation, the canalization of cytodifferentiation of naive T-cells, the activation of B-lymphocytes and specific antibody response. The activation of dendritic cells in adipose tissue is largely due to the interaction of Toll-like receptors 2 and 4 of their cytoplasmic membrane with free fatty acids, the excess of which accompanies the process of obesity. Obesity against the background of experimental dendritic cell depletion in adipose tissue is accompanied by a low level of infiltration by proinflammatory macrophages of both adipose and liver tissue in combination with a higher level of insulin sensitivity of peripheral tissues. The data on the possibility of primary activation of the adaptive immune system in some special clusters of visceral adipose tissue are presented: the lymphoid cluster associated with adipose tissue and milky spots.

Activated B-cells perform the function of antigen presentation and antibody formation in the development of the immune response and play an important regulatory role in fine tuning the functioning of the immune system. Thus, the data of most studies indicate that in the development of obesity, dendritic cells, in general, contribute to the development of metainflammation. Obesity leads to accumulation of B-2 cells in adipose tissue, more active production of B-cell-associated pro-inflammatory cytokines, and the generation of IgG, which recruits macrophages into adipose tissue. However, numerous questions about the regulation of recruiting, activation of dendritic cells and B-cells in the development of obesity remain unclear. In particular, factors are unknown that recruit tolerogenic dendritic and Breg cells, the mechanisms of regulation of their recruitment to different depots of adipose tissue and the possibility of activating these cells, triggers of the synthesis of protective IgM antibodies. Antigens involved in the activation of the adaptive immune system in the development of obesity also remain unknown.

Keywords: obesity; adipose tissue; metainflammation; dendritic cells; B-lymphocytes; review

Абатуров А.Е., Никулина А.А.

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

Роль дендритных и В-клеток в развитии метавоспаления жировой ткани при ожирении

Резюме. В литературном обзоре представлены современные данные о спектре функциональных возможностей основных дендритных клеток и В-лимфоцитов в развитии метавоспаления жировой ткани при ожирении. Дендритные клетки функционально связывают врожденный и адаптивный иммунитет. Функционирование субпопуляции профессиональных антигенпрезентирующих лимфоцитов — дендритных клеток определяет процессинг, презентация антигенов, канализованность цитодифференцировки наивных Т-клеток, активация В-лимфоцитов и специфического антителогенеза. Активация дендритных клеток в жировой ткани в значительной степени обусловлена взаимодействием Toll-подобных рецепторов 2-го и 4-го типа их цитоплазматической мембраны со свободными жирными кислотами, избыток которых сопровождает процесс ожирения. Ожирение на фоне экспериментального истощения дендритных клеток в жировой ткани сопровождается низким уровнем инфильтрации провоспалительными макрофагами как жировой ткани, так и ткани печени в сочетании с более высоким уровнем чувствительности к действию инсулина периферических тканей. Приведены данные о возможности первичной активации адаптивной иммунной системы в некоторых особых кластерах висцеральной жировой ткани — лимфоидном кластере, ассоциирован-

ном с жировой тканью, и молочных пятнах. Активированные В-клетки выполняют функцию презентации антигенов и образования антител в развитии иммунного ответа и играют важную регуляторную роль в тонкой настройке функционирования иммунной системы. Таким образом, данные большинства исследований свидетельствуют о том, что при развитии ожирения дендритные клетки в целом способствуют развитию метавоспаления. Ожирение приводит к аккумуляции В-2-клеток в жировой ткани, более активной продукции В-клеточно-ассоциированных провоспалительных цитокинов и генерации IgG, который рекрутирует макрофаги в жировую ткань. Однако многочисленные вопросы регуляции рекрутинга, активации дендритных клеток и В-клеток при развитии ожирения остаются невыясненными. В частности, неизвестны факторы, которые осуществляют рекрутинг толерогенных дендритных и Breg-клеток, механизмы регуляции их рекрутирования в разные депо жировой ткани и возможности активации данных клеток, триггеры синтеза протективных антител класса IgM. Остаются также неизвестными антигены, участвующие в активации адаптивной иммунной системы при развитии ожирения.

Ключевые слова: ожирение; жировая ткань; метавоспаление; дендритные клетки; В-лимфоциты; обзор