

РОЛЬ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ ВОСПАЛЕНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Датиева Л.Р.

Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Владикавказ, e-mail: larisa.datieva@mail.ru

Метаболический синдром (МС) – это довольно часто встречающееся, в последнее время принимающее глобальный характер патологическое состояние, наиболее распространенным проявлением которого является абдоминальное ожирение. Не случайно в определении МС наряду с системной гипертензией и резистентностью к инсулину понятие «висцеральное ожирение» стоит на первом месте. Изучение механизмов развития МС показало, что одним из механизмов, приводящих к развитию метаболического синдрома и связанных с ним осложнений, является хроническое воспаление, причем воспаление именно жировой ткани (ЖТ). В данной статье проведен анализ зарубежной литературы по данным базы PubMed за период с 2012 по 2022 гг., включающий результаты исследований роли клеточного иммунитета в развитии воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме. Как показывают исследования, при метаболическом синдроме происходят изменения в процессе синтеза провоспалительных и противовоспалительных соединений в сторону превалирования провоспалительных. И основную роль в этом процессе играют иммунные клетки: макрофаги, лимфоциты, НК-клетки (естественные киллеры), В-клетки, нейтрофилы. В статье описаны некоторые патогенетические механизмы развития воспалительной реакции в жировой ткани.

Ключевые слова: адипоциты, метаболический синдром, воспаление жировой ткани, медиаторы воспаления, венцеобразные структуры, моноциты, интерлейкины, иммунные клетки.

THE ROLE OF IMMUNE SYSTEM CELLS IN THE DEVELOPMENT OF ADIPOSE TISSUE INFLAMMATION IN METABOLIC SYNDROME

Datieva L.R.

Institute of biomedical investigations - the affiliate of Vladikavkaz scientific centre of Russian Academy of science, Vladikavkaz, e-mail: larisa.datieva@mail.ru

Metabolic syndrome (MS) is a fairly common, recently taking on a global character, pathological condition, the most common manifestation of which is abdominal obesity. It is no coincidence that in the definition of MS, along with systemic hypertension and insulin resistance, the concept of visceral obesity is in the first place. The study of the mechanisms of MS development has shown that one of the mechanisms leading to the development of metabolic syndrome and related complications is chronic inflammation, moreover, inflammation of adipose tissue (VT). This article analyzes foreign literature based on PubMed database data for the period from 2012 to 2022, including the results of studies on the role of cellular immunity in the development of adipose tissue inflammation in metabolic syndrome. Studies show that in metabolic syndrome, changes occur in the synthesis of proinflammatory and anti-inflammatory compounds in the direction of the prevalence of proinflammatory. And the main role in this process is played by immune cells: macrophages, lymphocytes, NK cells (natural killers), B cells, neutrophils. The article describes some pathogenetic mechanisms of the development of an inflammatory reaction in adipose tissue.

Keywords: adipocytes, metabolic syndrome, inflammation of adipose tissue, inflammatory mediators, crown-like structures, monocytes, interleukins, immune cells.

Метаболический синдром, называемый также синдромом X, синдромом Ривена, «смертельным квартетом» или синдромом резистентности к инсулину, был первоначально описан Джеральдом Ривеном в 1988 г. Это довольно часто встречающееся клиническое состояние, принявшее глобальный характер в современном обществе, в основе которого лежат метаболические и гормональные нарушения, проявляющиеся висцеральным ожирением, системной гипертензией, резистентностью к инсулину, атерогенной дислипидемией (в

частности, гипертриглицеридемией и снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности) [1, 2].

Существует несколько предполагаемых механизмов развития метаболического синдрома, и наиболее широко распространенным из них является резистентность к инсулину. Другие потенциальные механизмы включают окислительный стресс и хроническое воспаление [1, 3, 4], причем, как показали исследования на животных, воспаление именно жировой ткани, а не ожирение как таковое, является причиной развития метаболического синдрома и заболеваний, связанных с ним [5], хотя еще в недалеком прошлом понятие «воспаление жировой ткани» воспринималось довольно скептически в медицинских кругах.

Цель исследования: проведение анализа современных научных исследований, посвященных роли иммунных клеток в развитии воспаления жировой ткани на фоне метаболического синдрома.

Материал и методы исследования. В литературном обзоре проведен анализ современных зарубежных научных публикаций, представленных в базе данных PubMed (2012–2022 гг.).

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнение реакции висцерального и подкожного жира на воздействие диеты с высоким содержанием жира в экспериментах на животных показало, что более склонен к воспалению висцеральный жир. Это связано с различной способностью подкожной и висцеральной жировой ткани регулировать количество и дифференцировку адипоцитов, связанных с ожирением, в ответ на раздражители, вызывающие ожирение, что играет решающую роль в различной восприимчивости к воспалению этих жировых отложений [6]. Диета с высоким содержанием жиров быстро запускает пролиферацию предшественников адипоцитов в висцеральной жировой ткани. Однако сопутствующие антиадипогенные сигналы ограничивают гиперплазию висцерального жира, препятствуя дифференцировке пролиферирующих предшественников адипоцитов. И, наоборот, находящиеся в подкожной жировой клетчатке бежевые адипоциты теряют свои окислительные свойства и позволяют накапливать избыточное количество жирных кислот. За этой фазой следуют гиперпластический рост ткани и усиление ангиогенных сигналов, которые в дальнейшем обеспечивают расширение подкожного жира без развития воспалительной реакции [6].

Жировая ткань является гетерогенной тканью, функция которой долгое время ошибочно ограничивалась только депонированием энергетических запасов организма. В настоящее время доподлинно известно, что жировая ткань является эндокринным и иммунным органом, способным секретировать большое количество различных гормонов и биологически активных пептидов [7, 8]. Воспаление жировой ткани, возникающее, вероятнее

всего, как результат дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных механизмов, приводит к изменениям в процессе синтеза этих соединений [3, 9, 10]. Секреторная активность жировой ткани различна и определяется ее клеточным составом. Количество клеток, их фенотип и распределение в жировой ткани зависят от степени ожирения [11]. Около 83% объема белой жировой ткани составляют адипоциты [12]. Остальные клетки принадлежат к стромально-сосудистой фракции, которая состоит из фибробластов, преадипоцитов, сосудистых эндотелиальных клеток, нервных элементов и иммунных клеток, стволовых клеток [13, 14, 15].

Воспаление жировой ткани называют по-разному: паравоспалением или низкоуровневым (низкоинтенсивным) хроническим воспалением, метавоспалением и иным – ввиду его субклинического течения. Оказалось, что многие препараты, используемые при лечении метаболического синдрома, оказывают свое действие через подавление воспалительной реакции, что также является косвенным подтверждением роли воспалительной реакции в развитии метаболического синдрома. Хотя воспаление, вызванное ожирением, во многих отношениях напоминает классическое воспаление, оно отличается от последнего тем, что оно всегда низкой степени тяжести, при нем гораздо более низкий уровень циркулирующих цитокинов. Оно считается хроническим, поскольку требует относительно длительного нахождения на диете с высоким содержанием жиров (>8 недель на животных моделях), прежде чем оно станет четко различимым в жировой ткани [9]. Воспаление, вызванное ожирением, может быть результатом переизбытка и стресса, которые приводят к различным метаболическим (высокий уровень липидов, свободных жирных кислот, глюкозы, активных форм кислорода) [9] и аутоиммунным нарушениям [11].

В развитии хронического воспаления, вызванного ожирением, участвуют несколько механизмов, таких как гипоксия адипоцитов, окислительный стресс, стресс эндоплазматического ретикулума, нарушение рецепторов, активируемое пероксисомными пролифераторами, активация инфламмосом, активация толл-подобных рецепторов (TLR) [6].

Белая жировая ткань у людей с ожирением патологически изменена. Гипертрофированные адипоциты усиленно секретируют провоспалительные факторы и могут достигать диаметра, превышающего максимальный диаметр диффузии: > 200 мкм [16]. Острую местную гипоксию можно считать полезной, поскольку она стимулирует реорганизацию внеклеточного матрикса, а также ангиогенез, так что может происходить здоровое расширение жировой ткани. Но, когда ткань достигает максимума расширения, а ангиогенез больше не успевает за этим процессом, обнаруживается хроническая гипоксия, которая запускает фиброзные процессы [17]. Это приводит к преждевременному старению

жировой ткани, что характеризуется дисфункцией митохондрий, клеточным старением, укорочением теломер и секреторным фенотипом, связанным со старением [18].

Все эти изменения приводят к тому, что в жировой ткани образуется локальная провоспалительная среда, которая приводит к резистентности к инсулину и которая в последующем распространяется от жировой ткани по всему организму. Инсулинорезистентные адипоциты больше не способны накапливать триглицериды, и возникает задержка липидов вне жировой ткани, например в печени, скелетной мускулатуре, миокарде, и, как следствие, развиваются типичные сопутствующие заболевания, связанные с ожирением [19]. Множество исследований на животных моделях подтверждают, что накопление иммунных клеток в жировой ткани является важной причиной резистентности к инсулину, связанной с ожирением [20]. Интересно, что у людей с ожирением с выраженной инсулинорезистентностью наблюдается высокая степень воспаления жировой ткани, в то время как у людей с ожирением, но чувствительных к инсулину, нет никаких признаков этого [16, 21].

Исследования показывают, что регуляция медиаторов воспаления в жировой ткани в основном опосредуется фракцией стромальных сосудистых клеток, которая содержит иммунные клетки [9]. Именно им отводится важная роль в развитии воспаления жировой ткани. Избыточное потребление калорий вызывает метаболический дистресс, в ответ на который клетки стромально-сосудистой фракции жировой ткани переключаются с противовоспалительных на провоспалительные подтипы, что приводит к созданию провоспалительной и прооксидантной микросреды, которая способствует привлечению иммунных клеток [3].

Наиболее распространенной популяцией иммунных клеток в белой жировой ткани являются макрофаги [21]. У худых людей макрофаги жировой ткани, в основном, принадлежат противовоспалительному типу M2 и экспрессируют молекулы-маркеры, такие как CD301 (специфичный для макрофагов N-ацетилгалактозамин (GalNAc)) и CD206 (рецептор маннозы), а также аргиназа-1 (Arg-1) и ИЛ-1. Их функция, как и других тканеустойчивых макрофагов, заключается в удалении поврежденных клеток и клеточного мусора [21].

В результате морфологических исследований было выявлено, что для жировой ткани на фоне ожирения при метаболическом синдроме характерно образование короноподобных (венцеобразных) структур, которые представляют собой скопление макрофагов вокруг гипертрофированных или погибших адипоцитов [16, 21]. На самом деле, экспериментально показано, что апоптоз адипоцитов приводит к накоплению большого количества макрофагов в жировой ткани [16].

Макрофаги жировой ткани большей частью располагаются именно в составе венцеобразных структур и представлены в основном провоспалительным M1 фенотипом. Именно это дает основание считать короноподобные структуры отличительным свойством воспаления жировой ткани, развивающимся при ожирении. Часть макрофагов в венцеобразной структуре в процессе апоптоза тоже погибает, что также способствует развитию воспалительной реакции в жировой ткани [16].

Как было уже отмечено, характерным для ожирения является переход от M2-фенотипа макрофагов, являющегося противовоспалительным, к провоспалительному M1-фенотипу [10, 22, 23]. Можно отметить несколько механизмов, вызывающих этот переход в жировой ткани при ожирении. Это повышение секреции клетками жировой ткани адипокинов и цитокинов с провоспалительными свойствами. К адипокинам с провоспалительными свойствами относятся хемокины – MCP-1 (моноцитарный хемотаксический фактор), лептин, ИЛ-6, ФНО- α , RANTES (цитокин A₅, выделяемый T-клетками при активации), апелин, висфатин, васпин, оментин и др. [24].

Макрофаги M1-фенотипа также секретируют провоспалительные цитокины: ИЛ-6, ФНО- α и MCP-1 [25]. Это все происходит на фоне сниженного при ожирении уровня адипонектина, вызывающего переход макрофагов в сторону M2-фенотипа [26].

Некоторые исследования показывают, что ожирение вызывает переход к M1-подобному фенотипу в макрофагах жировой ткани посредством индукции передачи сигналов Notch1 (трансмембранный рецепторный белок), связанного с дифференцировкой клеток. Ожирение подавляет семейство miR-30 (микроРНК), индуцирующее экспрессию гена Notch1 [3].

Насыщенные жирные кислоты, освобождающиеся из адипоцитов, также индуцируют экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-6, через TLR-4 в макрофагах. В свою очередь, провоспалительные цитокины, полученные из макрофагов, действуют на адипоциты, активируя липолиз [27, 28]. Таким путем формируется порочный круг воспалительных реакций при развитии ожирения. Более того, TLR-4 имеет решающее значение для фенотипического изменения макрофагов в сторону M1-фенотипа [29].

По некоторым данным, действие полиненасыщенных жирных кислот, таких как эйкозапентаеновая кислота и докозагексаеновая кислота, противоположно действию насыщенных жирных кислот. Таким образом, количество и качество липидов, хранящихся в адипоцитах, предположительно, влияют на паракринную петлю, включающую зрелые адипоциты и макрофаги, тем самым регулируя воспаление жировой ткани [27].

Вторая по количеству субпопуляция иммунных клеток в жировой ткани мышей и человека без ожирения после моноцитов – это лимфоциты, представляющие около 10%

стромальной фракции. Примерно половина этих клеток относятся к Т-клеткам (соотношение 3:1 между CD4 и CD8) [3]. Как видно, у людей без ожирения в жировой ткани преобладают регуляторные Т-клетки CD4⁺ (Treg), которые продуцируют противовоспалительные цитокины ИЛ-10 и TGF- β (трансформирующий фактор роста β) [3, 22]. Несколько исследований выявили взаимосвязь между снижением количества регуляторных Т-клеток и развитием метаболических нарушений и хронических заболеваний, связанных с ними [30]. При ожирении происходит увеличение общего количества Т-клеток, регуляторные Т-клетки заменяются Т-клетками памяти и цитотоксическими CD8⁺, Т-хелперами типа 1 CD4⁺ и Т-хелперами типа 17 CD4⁺, которые стимулируют поляризацию M1-подобных макрофагов [31]. Цитотоксические Т-клетки CD8⁺, по-видимому, играют патологическую роль, они ответственны за рекрутирование макрофагов [16].

Недавние исследования показали, что потенциальную роль в воспалительном каскаде в жировой ткани играют НК-клетки (естественные киллеры). Этот каскад опосредуется посредством ИЛ-15, вырабатываемым адипоцитами, и включает секрецию воспалительных цитокинов в НК-клетках, способствуя поляризации макрофагов до провоспалительного фенотипа [32]. Для развития функции НК-клеток требуются ИЛ-15 и его комплекс с альфа-рецептором ИЛ-15 (ИЛ-15R α). Исследования ИЛ-15 и ИЛ-15R α в жировой ткани человека показали, что как подкожная, так и висцеральная ЖТ продуцируют ИЛ-15 и ИЛ-15R α РНК, причем уровень ИЛ-15 выше у пациентов с ожирением, чем у здоровых пациентов, и коррелирует с липолизом. Резидентные в жировой ткани НК-клетки продуцируют ИЛ-6, ФНО и γ -интерферон, которые являются характерными цитокинами НК-клеток и регулируют воспаление жировой ткани за счет привлечения макрофагов. Наоборот, воспаленные макрофаги секретируют хемоаттрактанты для НК-клеток и способствуют активации и рекрутированию НК-клеток [33, 34].

В эксперименте у мышей, находящихся на диете с высоким содержанием жиров, в белой жировой ткани происходит накопление В-клеток, которые продуцируют хемокины, привлекающие другие иммунные клетки, такие как нейтрофилы, Т-клетки и макрофаги. В-клетки могут активировать CD4⁺ и CD8⁺, поступающие в жировую ткань, и продуцировать антитела, которые стимулируют макрофаги [16].

Однако существует субпопуляция регуляторных В-клеток (CD22⁺ CD19⁺ CD45R⁺), которые могут подавлять другие иммунные клетки с помощью ИЛ-10 [16].

В жировой ткани худых людей обнаружен также большой пул эозинофилов [21]. Они играют важную роль в гомеостазе глюкозы и регуляции инфильтрации иммунными клетками жировой ткани. Например, у мышей, лишенных эозинофилов, наблюдается повышенная инфильтрация иммунными клетками жировой ткани [16].

Нейтрофилы редки в жировой ткани, но могут проникать в нее при увеличении веса. На мышинной модели можно обнаружить повышенное количество нейтрофилов в жировой ткани всего за 3 дня диеты с высоким содержанием жиров – они продуцируют ФНО- α и «моноцитарный хемотаксический белок-1» и способствуют воспалению и рекрутированию моноцитов [16].

Выводы

Анализ научных публикаций подтвердил, что ожирение при метаболическом синдроме сопровождается воспалением жировой ткани. Это процесс, который в значительной степени опосредован количественными и фенотипическими изменениями в иммунных клетках жировой ткани. Многочисленные научные исследования показывают, что регуляция медиаторов воспаления в жировой ткани в основном опосредуется фракцией стромальных сосудистых клеток, которая содержит иммунные клетки. Иммунные клетки играют решающую роль в развитии воспалительной реакции в жировой ткани. Метаболический дистресс, который развивается при потреблении высококалорийной пищи, вызывает переключение клеток стромально-сосудистой фракции жировой ткани с противовоспалительных на провоспалительные подтипы, что приводит к созданию провоспалительной и прооксидантной микросреды, сопровождающейся еще большим привлечением иммунных клеток в жировую ткань.

Ведущая роль в развитии воспаления жировой ткани при ожирении отводится макрофагам, являющимся самой многочисленной фракцией иммунных клеток в ЖТ, которые переходят из противовоспалительного M2 фенотипа к провоспалительному M1-фенотипу. Причем подавляющее большинство макрофагов располагается в так называемых венцеобразных структурах, которые представляют собой скопление макрофагов, в основном провоспалительных, вокруг гипертрофированных или погибших адипоцитов.

Переход M2 фенотипа макрофагов в M1 фенотип объясняется действием адипокинов и цитокинов, которые секретируются клетками жировой ткани. К адипокинам с провоспалительными свойствами относятся хемокины – MCP-1 (моноцитарный хемотаксический фактор), лептин, ИЛ-6, ФНО- α , RANTES (цитокин A₅, выделяемый T-клетками при активации), апелин, висфатин, васпин, оментин и др. Это все происходит на фоне сниженного при ожирении уровня адипонектина, вызывающего переход макрофагов в сторону M2-фенотипа. Есть сведения, подтверждающие переход к M1 фенотипу посредством индукции передачи сигналов трансмембранного рецепторного белка, отвечающего за дифференциацию клеток.

Важную роль в развитии воспаления жировой ткани при ожирении играют также лимфоциты, представляющие примерно 10% стромальной фракции, NK-клетки (естественные

киллеры), В-клетки, нейтрофилы. Воспаление жировой ткани возникает, вероятнее всего, как результат взаимодействия различных иммунных клеток, приводящий к дисбалансу провоспалительных и противовоспалительных механизмов с превалированием провоспалительных.

Список литературы

1. McCracken E., Monaghan M., Sreenivasan Sh. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*. 2017. V. 36. no. 1. P. 14-20. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004.
2. Rochlani Y., Pothineni N., Kovelamudi S., Jawahar L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2017. V. 11 (8). P. 215-225. DOI: 10.1177/1753944717711379.
3. Torres S., Fabersani E., Marquez A., Gauffin-Cano P. Adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. The proactive role of probiotics. *European Journal of Nutrition*. 2019. V. 58(1). P. 27-43. DOI: 10.1007/s00394-018-1790-2.
4. Rastelli M., Knauf C., Cani P.D. Gut Microbes and health: a focus on the mechanisms linking microbes, obesity, and related disorders. *Obesity (Silver Spring)*. 2018. V. 26. no 5. P. 792–800. DOI: 10.1002/oby.22175.
5. Oda E. Metabolic syndrome: its history, mechanisms, and limitations. *Acta Diabetol*. 2012. V. 49. P. 89-95. DOI: 10.1007/s00592-011-0309-6.
6. Caputo T., Van D.T., Bararpour N., Winkler C., Aguilera G., Trang Kh.B., Greta M.P., Attianese G., Wilson A., Aurelien Th., Pagni M., Guex N., Desvergne B., Gilardi F. Anti-adipogenic signals at the onset of obesity-related inflammation in white adipose tissue. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2021. V. 78. P. 227-247. DOI: 10.1007/s00018-020-03485-z.
7. Fang H., Judd R.L. Adiponectin regulation and function. *Compr Physiol*. 2018. V. 8. P. 1031-1063. DOI: 10.1002/cphy.c170046.
8. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Current Opinion in Pharmacology*. 2017. V. 37. P. 35-40. DOI: 10.1016/j.coph.2017.08.006.
9. Lee B.Ch., Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochim Biophys Acta*. 2014. V. 1842 (3). P. 446-62. DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.05.017.
10. Lee J. Adipose tissue macrophages in the development of obesity-induced inflammation, insulin resistance and type 2 diabetes. *Arch Pharm Res*. 2013. V. 36 (2). P. 208-22. DOI: 10.1007/s12272-013-0023-8.

11. Artemniak-Wojtowicz D., Kucharska A.M., Pyrżak B. Obesity and chronic inflammation crosslinking. *Cent Eur J Immunol.* 2020. V. 45 (4). P. 461-468. DOI: 10.5114/ceji.2020.103418.
12. Crewe C., An Y.A., Scherer Ph., E. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *J. Clin Invest.* 2017. V. 127 (1). P. 74-82. DOI: 10.1172/JCI88883.
13. Chatzigeorgiou A., Chavakis T. Immune cells and metabolism. *Handb Exp Pharmacol.* 2016. V. 233. P. 221-249.
14. Lynes M.D., Tseng Y.H. Deciphering adipose tissue heterogeneity. *Ann N Y Acad Sci.* 2018. V. 1411 (1). P. 5-20. DOI: 10.1111/nyas.13398.
15. Tsiloulis T., Watt M.J., Exercise and the regulation of adipose tissue metabolism. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015. V. 135. P. 175-201. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2015.06.016.
16. Artemniak-Wojtowicz D., Kucharska A.M., Pyrżak B., Obesity and chronic inflammation crosslinking. *Cent Eur J. Immunol.* 2020. V. 45 (4). P. 461-468. DOI: 10.5114/ceji.2020.103418.
17. Fischer-Posovszky P., Möller P. The immune system of adipose tissue: obesity-associated inflammation. *Pathologe.* 2020. V. 41 (3). P. 224-229. DOI: 10.1007/s00292-020-00782-z.
18. Crewe C., An Y.A., Scherer P.E. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *J. Clin Invest.* 2017. V. 127. P. 74-82. DOI: 10.1172/JCI88883.
19. Pérez L.M., Pareja-Galeano H., Sanchis-Gomar F. et al. «Adipaging»: ageing and obesity share biological hallmarks related to a dysfunctional adipose tissue. *J. Physiol.* 2016. V. 594. P. 3187-3207. DOI: 10.1113/JP271691.
20. Smith U., Kahn B.B., Adipose tissue regulates insulin sensitivity: role of adipogenesis, de novo lipogenesis and novel lipids. *J. Intern Med.* 2016. V. 280. P. 465-475. DOI: 10.1111/joim.12540.
21. Reilly S.M., Saltiel A.R. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol.* 2017. V. 13. P. 633-643. DOI: 10.1038/nrendo.2017.90.
22. Kane H., Lynch L. Innate immune control of adipose tissue homeostasis. *Trends Immunol.* 2019. V. 40. P. 857-872. DOI: 10.1016/j.it.2019.07.006.
23. Grant R., Dixit V. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity.* 2015. V. 23. P. 512-518. DOI: 10.1002/oby.21003.
24. Chylikova J., Dvorackova J., Tauber Z., Kamarad V. M1/M2 macrophage polarization in human obese adipose tissue. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2018. V. 162 (2). P. 79-82. DOI: 10.5507/bp.2018.015.
25. Kahn C.R., Wang G., Lee K.Y. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J. Clin Invest.* 2019. V. 129(10). P. 3990-4000. DOI: 10.1172/JCI129187.

26. Hachiya R., Miyako T., Michiko I., Takayoshi S. Molecular mechanism of crosstalk between immune and metabolic systems in metabolic syndrome. *Inflamm Regen.* 2022. V. 42 (1). P. 13. DOI: 10.1186/s41232-022-00198-7.
27. Saitoh Sh., Wijk K.V., Nakajima O. Crosstalk between Metabolic Disorders and Immune Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22 (18). P. 10017. DOI: 10.3390/ijms221810017.
28. Griffin C., Eter L., Lanzetta N., Abrishami S., Varghese M., McKernan K., Muir L., Lane J., Lumeng C.N., Singer K. TLR4, TRIF, and MyD88 are essential for myelopoiesis and CD11c(+) adipose tissue macrophage production in obese mice. *J. Biol Chem.* 2018. V. 293 (23). P. 8775–8786. DOI: 10.1074/jbc.RA117.001526.
29. Apostolopoulos V., de Courten M.P., Stojanovska L., Blatch G.L., Tangalakis K., de Courten B. The complex immunological and inflammatory network of adipose tissue in obesity. *Mol. Nutr. Food Res.* 2016. V. 60 (1). P. 43-57. DOI: 10.1002/mnfr.201500272.
30. Esser N., Legrand-Poels S., Piette J. et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014. V. 105. P. 141-150. DOI: 10.1016/j.diabres.2014.04.006.
31. Boulenouar S., Michelet X., Duquette D., Alvarez D., Hogan A.E., Dold C., O'Connor D., Stutte S., Tavakkoli A., Winters D., et al. Adipose Type One Innate Lymphoid Cells Regulate Macrophage Homeostasis through Targeted Cytotoxicity. *Immunity.* 2017. V. 46. P. 273-286. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.01.008.
32. Li Y., Wang F.J., Imani S., Tao L., Deng Y.C., Cai Y. Natural Killer Cells: Friend or Foe in Metabolic Diseases? *Front. Immunol.* 2021. V. 12. P. 134. DOI: 10.3389/fimmu.2021.614429.
33. Lee H., Da Silva I.P., Palendira U., Scolyer R.A., Long G.A.V., Wilmott J.S. Targeting NK Cells to Enhance Melanoma Response to Immunotherapies. *Cancers.* 2021. V. 13. P. 1363. DOI: 10.3390/cancers13061363.
34. Kane H., Lynch L. Innate immune control of adipose tissue homeostasis. *Trends Immunol.* 2019. V. 40. P. 857-872. DOI: 10.1016/j.it.2019.07.006.