



УДК 613.25:611.018.26:616-002:612.014.3:612.017

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.8.2020.220352>Абатуров О.Є. , Нікуліна А.О.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна

Значення Т-клітин вродженої імунної системи в розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2020;15(8):546-558. doi: 10.22141/2224-0551.15.8.2020.220352

Резюме. Даний огляд наукової літератури присвячений участі $\alpha\beta$ T- і $\gamma\delta$ T-клітин вродженої імунної системи в підтримці протизапального середовища при фізіологічному стані жирової тканини та їх ролі в розвитку метазапалення при ожирінні. Надлишкова маса тіла, обумовлена збільшенням жирової тканини, асоційована з розвитком метаболічних порушень, які не тільки істотно знижують якість життя, але й несуть ризик несприятливих серцево-судинних подій. Відповідно до сучасних уявлень, індуктором метаболічних порушень є низькорівневе запалення, індуковане дисфункцією адипоцитів в умовах ожиріння. Метаболічно активні клітини, такі як адипоцити, при ожирінні секретують численні протизапальні цитокіни і хемокіни, які рекрутують у жирову тканину різні імуніцити або активують клітини імунної системи, у тому числі й Т-клітини вродженої імунної системи. При ожирінні інваріантні Т-клітини, асоційовані зі слизовими оболонками (MAIT-клітини) жирової тканини, експресують надмірно активований фенотип і характеризуються несприйнятливістю до сигналів TCR-асоційованого шляху, значно збільшуючись у дітей з ожирінням порівняно з рівнем у дітей, які мають фізіологічну масу тіла. Подані дані про значення інваріантних натуральних кілерних клітин (iNKT), які адмініструють функціонування Treg-клітин та макрофагів у жировій тканині, з активацією яких пов'язана загибель адипоцитів, стимуляція адипогенезу, що сприяє інсулінзалежному поглинанню глюкози адипоцитами, тоді як їх зменшення, що спостерігається при ожирінні, сприяє розвитку метазапалення. Варіантні NKT-клітини (vNKT) збуджують плазмоцитоїдні дендритні клітини і викликають толерогенний ефект на конвенціональні дендритні клітини. Наведено дані, що зниження представництва $\gamma\delta$ T-клітин у жировій тканині при ожирінні обумовлює інтенсивність метазапалення та інсулінорезистентності в експериментальних тваринах, які отримували дієту з високим вмістом жиру. Медикаментозне управління активністю MAIT-, NKT- та $\gamma\delta$ T-клітинами в недалекому майбутньому може стати одним із можливих шляхів пригнічення активності індукованого ожирінням метазапалення і профілактувати розвиток метаболічних порушень.

Ключові слова: ожиріння; метазапалення; вроджена імунна система; Т-клітини; огляд

Скорочення: ВЖТ — вісцеральна біла жирова тканина; ІМТ — індекс маси тіла; НАЖХП — неалкогольна жирова хвороба печінки; ПЖТ — підшкірна біла жирова тканина; CCL2 — ліганд 2 С-С мотива (C-C motif ligand 2) або MCP-1 — моноцитарний хемоатрактантний протеїн 1 (monocyte chemoattractant protein 1); CSF — колонієстимулюючий фактор (colony stimulating factor); CXADR — рецептор Коксаки й аденовірусу (CXADR Ig-like cell adhesion molecule); DC — дендритна клітина; DETC

дендритні епідермальні Т-клітини (dendritic epidermal T cells); EGR3 — фактор ранньої відповіді 3 (early growth response 3); FGF — фактор росту фібробластів (fibroblast growth factor); GATA — GATA-зв'язуючий протеїн (GATA binding protein); GS — глутамінсинтетаза (glutamine synthetase); HFD — дієта з високим вмістом жиру (high-fat diet); IFN — інтерферон (interferon); IL — інтерлейкін (interleukin); JAML — протеїн, подібний до сполучної адгезивної молекули (junction adhesion molecule like);

© 2020. 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; конт. 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.

МАІТ-клітини — інваріантні Т-клітини, асоційовані зі слизовою оболонкою (*mucosal-associated invariant T*); MAPK — протеїнкіназа, що активується мітогенами (*mitogen-activated protein kinase*); МНС — головний комплекс гістосумісності класу (*major histocompatibility complex class*); Мф — макрофаги; NKT-клітини — натуральні Т-клітинні кілери (*natural killer T cells*); NK-клітини — натуральні кілери; NOX2 — НАДФН-оксидаза 2 (*NADPH-oxidase 2*); RORγt — транскрипційний фактор, пов'язаний із рецептором ретиноївої кислоти (*retinoic acid receptor-related orphan receptor γt*); 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*); TLR — toll-подібний рецептор (*toll like receptor*); TNF — фактор некрозу пухлини (*tumor necrosis factor*); UCP1 — мітохондріальний роз'єднувальний протеїн 1 (*uncoupling protein 1*); ZBTB16/PLZF — фактор транскрипції цинкового пальця промієлоцитарної лейкемії (*zinc finger and BTB domain containing 16*).

Вступ

Поширеність ожиріння в сучасному світі практично у всіх цивілізованих країнах набула пандемічного характеру: за період із 1975 по 2016 рік кількість людей, які страждають від ожиріння, зросла більше ніж в три рази [4].
Надлишкова маса тіла, обумовлена збільшенням жирової тканини, асоційована з розвитком метаболічних порушень, що не тільки суттєво знижують якість

життя, але й несуть ризик несприятливих серцево-судинних подій [1–3]. Згідно із сучасними уявленнями, індуктором метаболічних порушень є низькорівневе запалення, індуковане дисфункцією адипоцитів в умовах ожиріння. Метаболічно активні клітини, такі як адипоцити, при ожирінні секретують численні протизапальні цитокіни й хемокини, які рекрутують у жирову тканину різні імуніцити або активують клітини імунної системи, які резидентують і рекрутують [5, 74], у тому числі й Т-клітини вродженої імунної системи [37].
Даний огляд наукової літератури присвячений участі αβТ- і γδТ-клітин вродженої імунної системи в підтриманні протизапального середовища при фізіологічному стані жирової тканини та їх значенню в розвитку метазапалення при ожирінні.

1. Загальні уявлення про популяцію Т-лімфоцитів

Т-лімфоцити характеризуються наявністю на поверхні мембрани Т-клітинного рецептора TCR, що складається з поєднання двох молекул: із ланцюгів α та β або γ та δ, у зв'язку з чим і розрізняють αβТ- та γδТ-клітини [6]. Серед αβТ-клітин виділяють клітини, які характеризуються експресією інваріантного або напівінваріантного α-ланцюга TCR: інваріантні Т-клітини, асоційовані зі слизовими оболонками — МАІТ, інваріантні натуральні кілерні Т-клітини — іNKT. Інваріантні αβТ- і γδТ-клітини представляють популяцію вроджених Т-лімфоцитів, які швидко реагують на інфікування — активація даних клітин займає менше двох годин після дії тригера (табл. 1) [59].

Таблиця 1. Характеристика основних популяцій Т-лімфоцитів людини [11, 29, 75]

Популяції Т-клітин	Репертуар TCR	Рестрикція активності	TCR ліганди	Маркери та субпопуляції	Частота зустрічальності та локалізація	Кінетика відповіді
αβТ-клітини вродженої імунної системи						
МАІТ клітини	Напівінваріантний ланцюг, інваріантний α-ланцюг Vα7.2-Jα33. Обмежена кількість β-ланцюгів	MR1	Неперероблені метаболіти вітаміну В ₂ (аналоги птерину)	Патогенрозпізнавальна і імуномодуюча субпопуляції	Слизові оболонки легень, шлунка, печінка (1–10 % мононуклеарні клітини периферичної крові)	Проміжна відповідь. Продукція цитокінів, цитотоксична активність
іNKT-клітини	Напівінваріантний ланцюг, інваріантний α-ланцюг Vα24-Jα18 (у людини). Обмежена кількість β-ланцюгів	CD1d	Гліко- і фосфоліпіди	NKR CD4 ⁺ /CD8, декілька субпопуляцій на основі CD4, CD8, KLRB1 і IL-25R	Слизові оболонки, печінка, кров (0,1–0,01 % мононуклеарні клітини периферичної крові)	Рання цитокінова продукція, цитотоксична активність
γδТ-клітини (вродженої імунної системи)						
γδТ-клітини	Напівінваріантний або варіантний. Обмежена кількість γ- і δ-ланцюгів	МНС-зв'язана (CD1d, CD1c і MICA/B) МНС-незв'язана (включаючи вірусні глікопротеїни, комплекс F1-АТФази) відповідь	Фікоеритрин, гліколіпіди (сульфатиди і α-GalCer (Vδ1+ клітини), рецептор ендотеліального протеїну С та інші	NKR CD4 ⁺ CD8 ⁺ (70 % CD4 ⁺ CD8 ⁺ , 30 % CD8 ⁺ αα)	Слизові оболонки, кров (2–10 % Т-клітини, в основному Vγ9Vδ2)	Рання цитокінова продукція, цитотоксична активність

2. Роль αβТ-клітин вродженої імунної системи в розвитку метазапалення

2.1. МАІТ-клітини

У людини МАІТ-клітини характеризуються експресією інваріантного α-ланцюга TCR, Vα7.2 (TRAV1-2-TRAJ33, TRAJ20 або TRAJ12) [23].

Фенотипово МАІТ-клітини відрізняються сигнатурою CD3⁺Vα7.2⁺CD161⁺⁺ і/або CD8⁺ або двічі негативним маркером (CD4-CD8⁻). Також МАІТ-клітини коекспресують IL-18R та CD26. У периферичній крові дорослих індивідуумів МАІТ-клітини набувають фенотипу ефекторної клітини пам'яті (CD45RO⁺CD62L^{lo}CD95^{hi}CD122^{int}CD127^{int}). Необхідно відзначити, що МАІТ-клітини не експресують CCR7, який є маркером повернення клітин у лімфатичні вузли [22, 67].

Сьогодні виділяють декілька субпопуляцій МАІТ-клітин (табл. 2).

Клітини МАІТ можуть експресувати корецептори CD4 або CD8, хоча і з більш низьким рівнем активності порівняно зі звичайними αβТ-клітинами. Варто відзначити, що були описані і CD8^{αα+}, і CD8^{αβ+} МАІТ-клітини. Поверхневі маркери клітин МАІТ класифікують їх як клітини пам'яті і ефекторні імунні клітини, включаючи CD45RO, CD95^{hi}, CD27, CD26^{hi}, CD44^{hi},

CD62L^{lo}, CD69^{lo}, CD103 (інтегрин αE). МАІТ-клітини також експресують поверхневі молекули (CD161 і CD26), декілька цитокинових (IL-7R, IL-12R і IL-18R) і хемокинових рецепторів (CCR5, CCR6, CCR9 і CXCR6). Класичні МАІТ-клітини експресують декілька NK-рецепторів (NKG2D, NKP30 і CD161^{lo}-hi (NK1.1)) і такі фактори транскрипції, як PLZF, RORγт або T-bet. Усі людські МАІТ-клітини експресують фактор транскрипції — протеїн цинкового пальця промієлоцитарного лейкозу ZBTB16/PLZF [7].

МАІТ-клітини становлять практично 10 % пулу Т-клітин периферичної крові людини. Пул МАІТ-клітин у жировій тканині людини значно більший, ніж у периферичній крові [31, 55].

У жировій тканині розрізняють дві субпопуляції МАІТ-клітин: IFN-γ⁺МАІТ і IL-17⁺МАІТ. Однак МАІТ-клітини можуть продукувати не тільки IFN-γ і IL-17, але й IL-10. Резидентні МАІТ-клітини у фізіологічному стані жирової тканини переважно продукують IL-10, проте рівень активності цієї продукції знижується в міру розвитку ожиріння [10]. IL-17⁺МАІТ-клітини відрізняються найвищим рівнем експресії гена *RORC*, що є фактором транскрипції, який індукуює продукцію IL-17 [71].

Таблиця 2. Коротка характеристика субпопуляцій МАІТ-клітин [25]

Ознаки	TRAV1-2+	TRAV1-2-	
	Класичні МАІТ-клітини	Некласичні МАІТ-клітини	Атипові MR1-рестриковані Т-клітини
Схематичне зображення поверхневих маркерів МАІТ-клітин			
Відносний вміст (% від Т-клітин)	Периферична кров ~ 1–10 %; тканина печінки до 50 %	Периферична кров ~ 0,001–0,01 %	Периферична кров ~ 0,01–0,05 %
Антигени	Всі 5-OP-RU	Всі 5-OP-RU	Варіабельно
Корецептори	CD8 ^{αβ+} , CD8 ^{αα+} ; DN, CD4 ⁺	CD8 ⁺ ; DN, CD4 ⁺	В основному CD8 ⁺ ; небагато CD4 ⁺ або DN
Маркери пам'яті	CD45RO ⁺	?	CD45RA ⁺ або -, CD45RO ⁺
Хомінг-рецептори	CCR4 ⁺ , CCR5 ⁺ , CCR6 ⁺ , CCR7 ⁻ , CCR9 ⁻ , CXCR3 ⁻ , CXCR4 ⁺ , CXCR6 ⁺ , CD62L ⁻ , CD49	?	?
Цитокинові рецептори	IL-1R ⁺ , IL-7R ⁺ , IL-12R ⁺ , IL-15R ⁺ , IL-18R ⁺ , IL-23R ⁺	IL-18R ⁺	?
NK-клітинні маркери	CD161 ^{hi} , 2B4 ⁺ , CD56 ^{+/-} , NKG2D ^{+/-} , NKG2A ^{+/-} , NKp80 ^{+/-} , SLAMF1 ⁺ , SLAMF5 ^{+/-} , SLAMF7 ^{+/-} , DNAM-1 ^{+/-} , KIR2DL1 ⁻ , KIR2DL2 ⁻³ , KIR2DL/S5 ⁻ , NKp30 ⁻ , NKp40 ⁻ , NKp44 ⁻	CD161 ^{hi}	?
Фактори транскрипції	PLZF ⁺ , RORγт ⁺ , T-bet ⁺ , Eomes ⁺ , Helios ⁺	PLZF ⁺	PLZF ⁻
Цитокиновий профіль	IFN-γ, TNF, IL-2, IL-17A ^{+/-} , IL-22 ^{+/-}	?	?

Активация МАИТ-клітин може відбуватися ТCR-залежним і ТCR-незалежним способом (рис. 1).

При ТCR-залежному збудженні МАИТ-клітини розпізнають антигени, які презентуються мономорфною МНС-I-спорідненою молекулою MR1. Молекула MR1 представляє низькомолекулярні попередники рибіфлавіну. Як антигени, які розпізнають МАИТ-клітини, ідентифікована низка метаболітів рибіфлавіну: 5-(2-оксипропіліденаміно)-6-D-рибітіламіноурацил (5-OP-RU), 5-(2-оксоетиліденаміно)-6-D-рибітіламіноурацил (5-OE-RU), 6,7-диметил-8-D-рибітіллумазин (RL-6,7-диМе) і 7-гідрокси-6-метил-8-D-рибітіллумазин ((RL-6) М-7-ОН). Дані активуючі МАИТ-клітини рибіфлавінові антигени генеруються патогенними і коменсальними бактеріями. ТCR-незалежним способом МАИТ-клітини активуються за допомогою цитокінів IL-7, IL-12 і IL-18 [22, 31, 52].

У дорослих індивідуумів з ожирінням загальна кількість МАИТ-клітин як у периферичній крові, так і в жировій тканині вірогідно знижена за рахунок зменшення пула $IFN\gamma^+$ МАИТ-клітин [10, 47]. Становить інтерес той факт, що в дітей з ожирінням вміст МАИТ-клітин у крові значно вищий, ніж у дітей із фізіологічною масою тіла. Однак із віком у даних дітей відбувається зниження рівня МАИТ-клітин у периферичному руслі крові [10].

Однак як у дорослих, так і в дітей з ожирінням у жировій тканині збільшується кількість IL-17⁺ МАИТ-клітин, та їх рівень вмісту асоційований зі ступенем резистентності. При ожирінні популяція МАИТ-клітин жирової тканини знижує загальний рівень продукції IL-10 і

IFN- γ та значно підвищує активність синтезу IL-17 [10]. У жировій тканині осіб з ожирінням МАИТ-клітини знаходяться в активованому стані і характеризуються фенотипом із високим рівнем експресії CD69. Активовані МАИТ-клітини проявляють схильність до апоптозу, можливо, через високу чутливість до токсичної дії глюкози [68]. Зміни вмісту і фенотипу МАИТ-клітин при ожирінні, НАЖХП і цукровому діабеті наведені в табл. 3.

При ожирінні МАИТ-клітини жирової тканини експресують надмірно активований фенотип і характеризуються несприйнятливостю до сигналів ТCR-асоційованого шляху. Розвиток ожиріння супроводжується збільшенням проліферації IL-17⁺ МАИТ у жировій тканині і проявом у них ознак клітинного виснаження (CD25, CD69, PD-1) зі схильністю до аномального апоптозу за рахунок зниження експресії антиапоптичного гена *BCL2*. Розвиток ожиріння супроводжується дисбалансом цитокінового продукування МАИТ-клітинами жирової тканини: спостерігається високий рівень синтезу IL-17 і TNF- α в поєднанні з низькою активністю секреції IFN- γ . МАИТ-клітини жирової тканини при ожирінні секретують більші об'єми гранзиμου В. Необхідно відзначити, що при ожирінні МАИТ-клітини практично втрачають антимікробну активність, що може стати основною причиною інвазивного перебігу бактеріальних інфекцій [7].

2.2. NKT-клітини

Т-клітинні натуральні кілери становлять собою Т-клітини, які розпізнають ліпідні антигени, що пре-

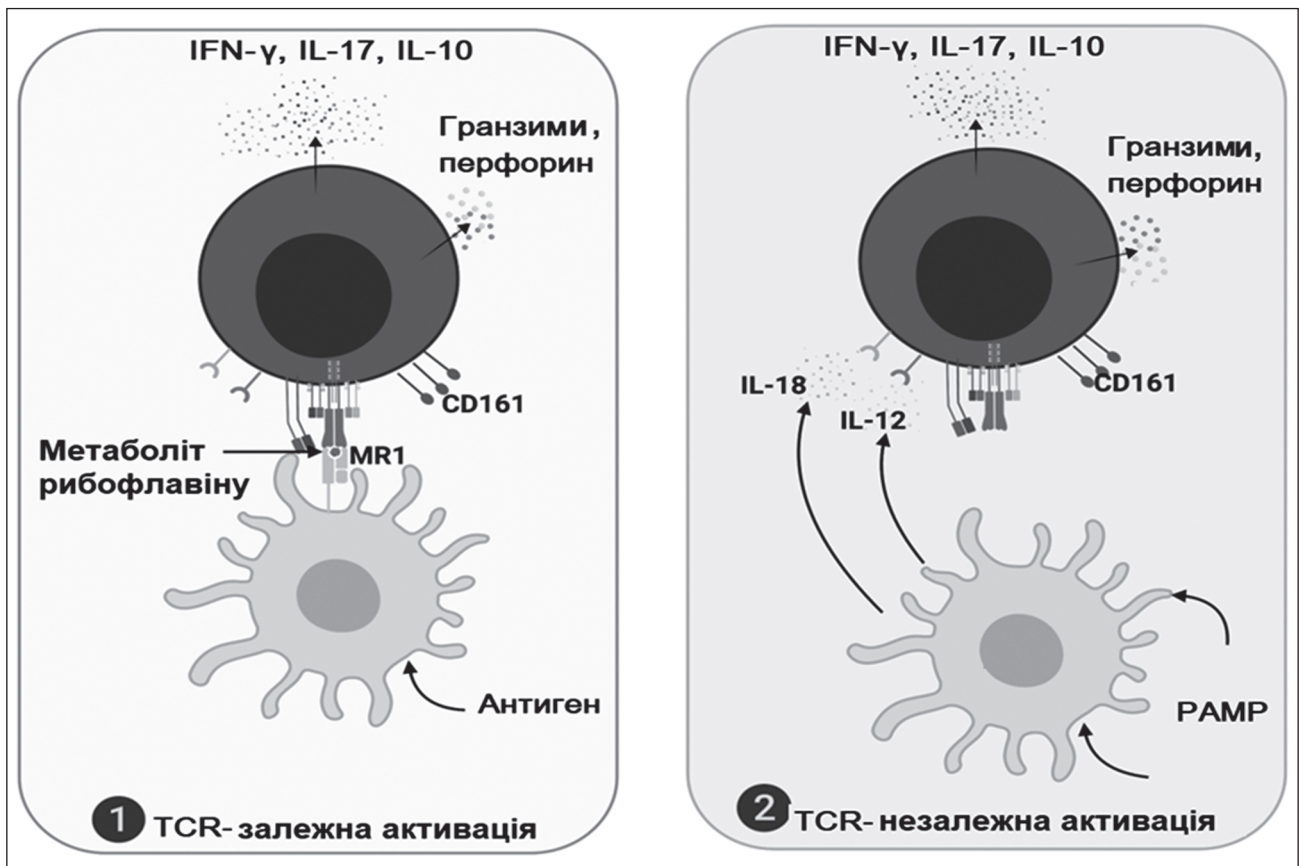


Рисунок 1. Активация МАИТ-клітин [52]

зентуються молекулою CD1d. На відміну від традиційних $\alpha\beta$ T-клітин, які розпізнають антигенні пептиди в контексті молекул MHC I або II класу й активуються стимулюючими сигналами CD3/CD28 або інших ко-рецепторів, NKT-клітини розпізнають гліколіпідні антигени, пов'язані з виключно неklasичною молекулою MHC CD1d. Необхідно відзначити, що адипоцити відрізняються більш високим рівнем експресії CD1d, ніж традиційні молекули MHC [58, 72]. Одночасно адипоцити можуть функціонувати як ліпідна антигенпрезентуюча клітина і представляти ліпідні антигени, які відповідають карманам зв'язування CD1d [27].

Серед CD1d-рестрикованих NKT-клітин розрізняють інваріантні iNKT (NKT-клітини I типу) і варіантні vNKT-клітини (NKT-клітини II типу) (табл. 4).

iNKT-клітини становлять собою імуніцити вродженої імунної системи, які експресують інваріантний α -ланцюг TCR ($V\alpha 14$ - $J\alpha 18$ у миші та $V\alpha 24$ - $J\alpha 18$ у людини в поєднанні з обмеженим репертуаром $V\beta$ -ланцюгів ($V\beta 8.2$, $V\beta 7$ і $V\beta 2$ у мишей та $V\beta 11$ у людини) беруть участь у розпізнаванні α -галактозилцераміду (α GalCer) [42, 58, 62]. vNKT-клітини експресують TCR, що розпізнають інші ліпідні антигени, включаючи сульфатид [58]. Також показано, що vNKT-клітини типу II

реагують на ліганди мікробного походження. Фосфатидилгліцерин, дифосфатидилгліцерин (або кардіоліпін) і фосфатидилінозитол бактерій *Corynebacterium glutamicum* або *Mycobacterium tuberculosis* розпізнаються vNKT-клітинами, але не iNKT-клітинами [64]. Функціональною ключовою відмінністю NKT I типу є раннє та швидке вивільнення цитокінів і хемокінів, а клітин NKT II типу — експресія більш різноманітного репертуару [11; 20]. Клітини NKT I та II типу активують антигенпрезентуючі клітини, у тому числі DC і В-лімфоцити. Однак клітини NKT II типу збуджують плазмцитотидні DC і викликають толерогенний ефект на конвенціональні DC [20].

2.2.1. iNKT-клітини

Відмінною особливістю iNKT-клітин є їх здатність одночасно представляти рецептори TCR T-лімфоцитів та KLRB1 (killer cell lectin like receptor B1/CD161) NK-клітин. Функціонально iNKT-клітини пов'язують із вродженими та адаптивними реакціями імунної системи [15, 56].

Клітини iNKT людини експресують TCR, в якому інваріантний α -ланцюг ($V\alpha 24$ - $J\alpha 18$) поєднується з обмеженим репертуаром $V\beta$ -ланцюга ($V\beta 8.2$, $V\beta 7$). Фактор транскрипції ZBTB16/PLZF, який індукується

Таблиця 3. Характеристика змін популяції МАІТ-клітин при ожирінні та метаболічних порушеннях [68]

Нозологія	Вміст МАІТ-клітин		Фенотип МАІТ клітин		Ефект	Механізм дії
	У руслі крові	У тканинах	У руслі крові	У тканинах		
Ожиріння	↓ ^c	↑ ^b ↓↔ ^a	Активованій, виснажений	Активованій, виснажений, апоптичний	Протизапальний	Продукція IL-17 Виділення гранзиму В у жировій тканині
Цукровий діабет 2-го типу	↓	↑ ^b ↓↔ ^a	Активованій, виснажений	?	Протизапальний	Продукція IL-17 й гранзиму В у крові та жировій тканині
НАЖХП, миші на дієті з дефіцитом метіоніну та холіну	↓ ^c	↑ ^a	Активованій, виснажений	Активованій, виснажений	Протекторний	Збільшення рівнів продукції IL-4 та IL-10, зниження рівня секреції IFN-γ та M2-поляризація Mφ

Примітка: ^a — порівняно з тканинами від здорових людей; ^b — порівняно з периферичним руслом крові; ^c — кореляція з тяжкістю захворювання.

Таблиця 4. Характеристика NKT-клітин I та II типу [11, 20]

Ознаки	NKT-клітини I типу			NKT-клітини II типу
Рестрикційний елемент	CD1d			CD1d
TCR	Va24-Ja18 c Vb1 (людський) Va14-Ja18 with Vb8,7 or 2 (мишиний)			Різнманітні, але олігоклональні
Фактор транскрипції	PLZF (↑↑↑)			PLZF (↑)
Розпізнавання α -GalCer	+			—
Ліганди	α -GalCer			Сульфатиди, лізолецитин сульфатид, Lyso-PC, Lyso-GL1
Представництво	Субпопуляція більш представлена, ніж iNKT-клітини II типу в мишей			Субпопуляція більш представлена, ніж iNKT-клітини I типу в людини
Субпопуляції	iNKT ₁	iNKT ₂	iNKT ₁₇	?

TCR, має вирішальне значення для розвитку iNKT-клітин [61].

Клітини iNKT організовані в декількох функціонально відмінних субпопуляціях: субпопуляції PLZF^{low}T-bet⁺ iNKT₁-клітин, які секретиують Th₁-асоційовані цитокіни; субпопуляції PLZF^{hi}T-bet⁺ iNKT₂-клітин, які продукують Th₂-асоційовані цитокіни, і субпопуляції RORγt⁺ iNKT₁₇-клітин, які синтезують IL-17 [73]. Резидентні iNKT-клітини жирової тканини відрізняються від інших iNKT-клітин високим рівнем експресії гена *E4BP4* і низьким рівнем експресії гена *PLZF*, що обумовлює протизапальний профіль їх функціонування [72]. Залежно від тригерів та типів антигенпрезентуючих клітин iNKT-клітини здатні проявляти або цитотоксичні властивості за допомогою FasL (CD95L)-асоційованого і гранзимперфоринового механізмів, або імунорегуляторну активність, секретиуючи Th₁- або Th₂-асоційовані цитокіни [48].

iNKT-клітини можуть бути активовані збудженням TCR і TLR-індукованими цитокінами, які продукуються різними імуніцитами. Різні субпопуляції iNKT-клітин відрізняються за рівнем представлення цитокінових рецепторів на поверхні своєї мембрани. Так, iNKT₁-клітини переважно експресують IL-12R; iNKT₂-клітини — IL-25R, IL-17RB; iNKT₁₇-клітини — IL-1R і IL-23R [32].

Після активації iNKT-клітини можуть секретувати протизапальні цитокіни і проявляти цитотоксичну активність. Так, iNKT₁-клітини високо експресують фактор транскрипції T-bet і продукують IFN-γ, IL-13, IL-4; iNKT₂-клітини продукують IL-4 і IL-13, а NKT₁₇-клітини — IL-17A [11].

У циркулюючому руслі крові iNKT-клітини становлять 0,01–0,2 % від мононуклеарних клітин людини [9]. ВЖТ у осіб, які не страждають від ожиріння, збагачена iNKT-клітинами, які продукують Th₂-асоційовані цитокіни [42].

При фізіологічній масі тіла резидентні iNKT-клітини жирової тканини людини і миші характеризуються низьким рівнем експресії CD4 і NK1.1 та надмірною секрецією IL-4 та IL-10, проявляючи протизапальну активність [72]. Активовані iNKT-клітини можуть викликати продукцію адипоцитами фактора FGF21, який сприяє посиленню термогенезу і втраті жирової маси тіла [40].

Розвиток ожиріння супроводжується значним зменшенням кількості iNKT-клітин у жировій тканині [72]. Продемонстровано, що на початкових етапах розвитку ожиріння iNKT-клітини викликають протизапальну дію, обмежуючи запальну відповідь, викликану протизапальними імуніцитами [27]. Але зі збільшенням ступеня ожиріння відносно представництво iNKT-клітин у жировій тканині знижується і рівень виснаження їх пула асоціюється з розвитком метазапалення [27].

У жировій тканині iNKT-клітини підтримують функціонування Treg-клітин [28]. За відсутності iNKT-клітин помітно знижується представництво Treg-клітин у жировій тканині. Так, у Treg-клітин iNKT-дефіцитних мишей спостерігається більш низький,

ніж у мишей дикого типу, рівень експресії гена *KLRG1*, продукт якого є маркером супресивної активності. Treg-клітини даних мутантних мишей продукують значно менші об'єми IL-10. Також Мф жирової тканини у мишей із дефіцитом iNKT-клітин відрізняються більш високим рівнем експресії генів *iNos* і *Cd11c* і більш низьким рівнем експресії генів аргінази *CD206* і *CD301*, ніж у мишей дикого типу. Вважають, що роль iNKT-клітин у жировій тканині полягає в тонкій регуляції активності Мф і Treg-клітин [41].

Активация галактокерамідом iNKT-клітин викликає в них диференціювання, у результаті якого можуть сформуватись дві субпопуляції клітин: 1) клітин, які продукують прозапальні цитокіни (TNF-α, IFN-γ), та 2) клітин, які секретиують протизапальні цитокіни (IL-4, IL-10 й IL-13) [69]. При надмірному накопиченню жирних кислот ліпідні метаболіти можуть бути презентовані адипоцитами iNKT-клітинам і викликати в них продукцію протизапальних цитокінів. Установлено, що в мишей *Cd1d*^{ADKO} спостерігається зменшений пул iNKT-клітин у жировій тканині і рестрикована відповідь на індуковану α-галактозилкерамідом активацию iNKT-клітин. Призначення даним експериментальним тваринам HFD супроводжувалось дуже низьким рівнем продукції IL-4 і зниженням толерантності до глюкози. Таким чином, делеція гена *Cd1d* адипоцитів запобігає протизапальному ефекту iNKT-клітин, що сприяє як активності метазапалення, так і розвитку інсулінорезистентності [27].

Взаємодія iNKT-клітин і Мф у жировій тканині залежить від ступеня активності презентації ліпідного αGalCer-антигена. Показано, що після введення αGalCer мишам відбувається значне збільшення відсотка iNKT-клітин, які колокалізуються з Мф [41], і ступінь цієї колокалізації значно нижчий у мишей зі специфічно інгібованою експресією молекули CD1d у макрофагальній клітині M₂ [76]. Антигензалежна активация iNKT-клітин макрофагами з фенотипом M₂ пригнічує активність метазапалення і підвищує чутливість тканин до дії інсуліну [34].

Представництво за допомогою CD1d αGalCer-антигена адипоцитами iNKT-клітинам викликає у iNKT-клітин продукцію достатньо більшої кількості IL-4, IL-2 та IL-10. IL-4, що продукується iNKT-клітинами, індукує поляризацію Мф у фенотип M₂ й активує експресію аргінази. Секреція IL-2 клітинами iNKT сприяє функціонуванню Treg-клітин у жировій тканині. Протизапальний потенціал iNKT-клітин може відігравати ключову роль у пригніченні надмірної активності метазапалення, індукованого ожирінням [12]. Таким чином, iNKT-клітини у жировій тканині сприяють збільшенню представництва Treg-клітин і M₂ Мф за рахунок продукції IL-2 та IL-10 відповідно. Вплив активних iNKT-клітин на адипоцити викликає синтез фактора FGF21 [34], що, сприяючи експресії протеїну UCP1, бере участь у регуляції термогенезу (рис. 2) [66].

При ожирінні більшість активних iNKT-клітин у жировій тканині розташовуються поблизу загинних адипоцитів. Вважають, що FasL-позитивні iNKT-

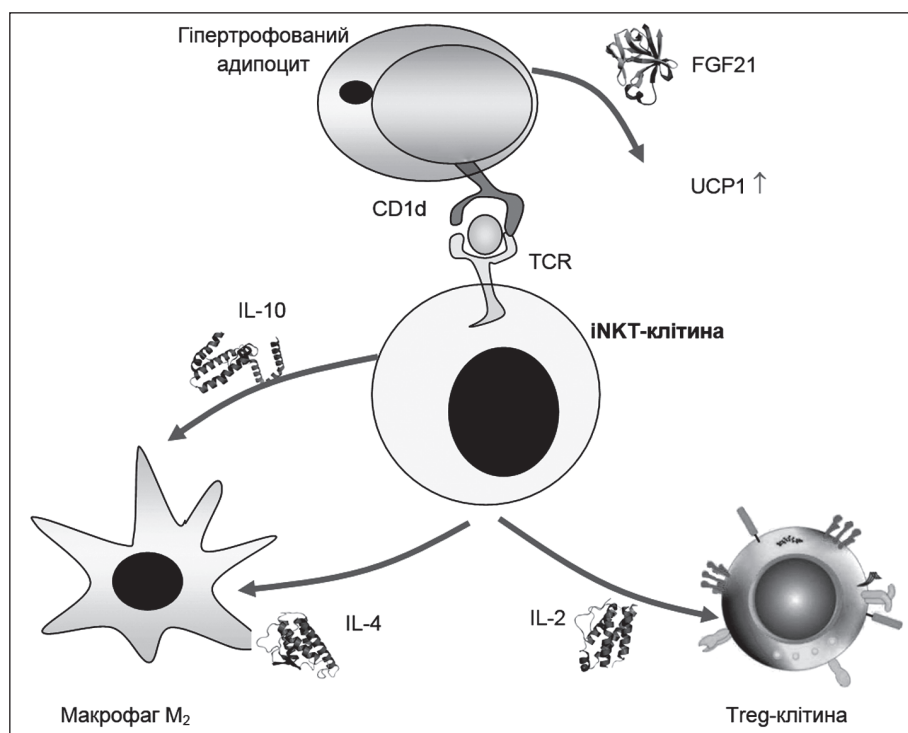


Рисунок 2. Протизапальна роль iNKT-клітин у жировій тканині

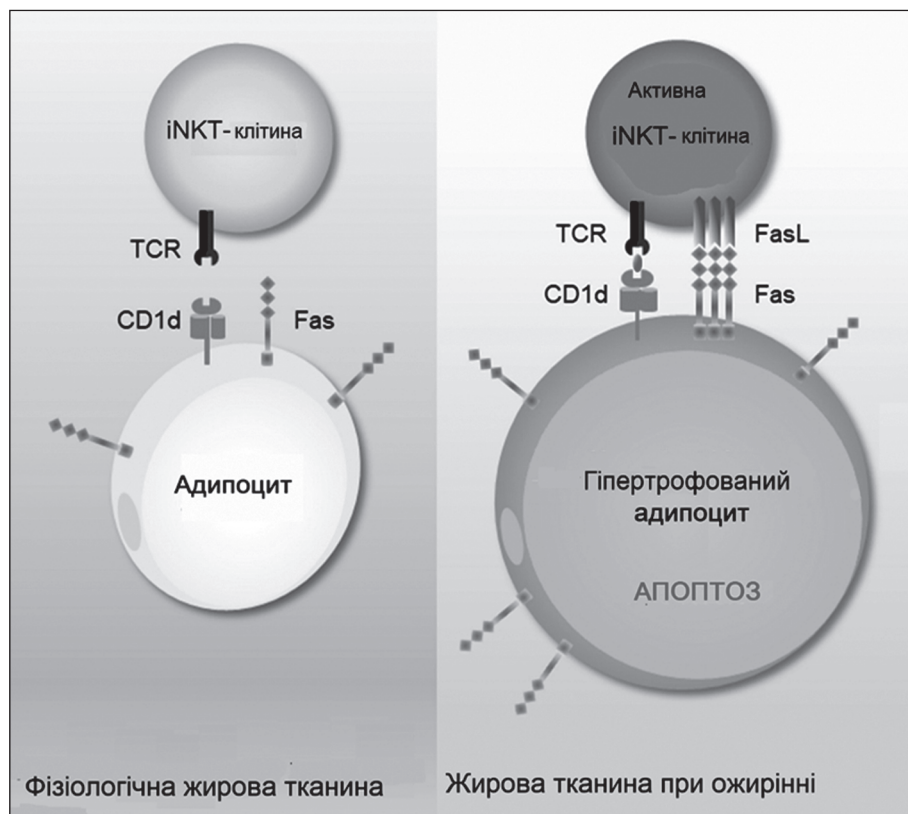


Рисунок 3. Участь iNKT-клітин у ремоделюванні жирової тканини при розвитку ожиріння [48]

Примітка: розвиток ожиріння супроводжується появою гіпертрофованих і протизапальних із підвищеною експресією Fas-адипоцитів. Дані адипоцити активують iNKT-клітини, що призводить до посилення їх експресії FasL. Взаємодія між FasL-позитивними iNKT-клітинами і Fas-позитивними адипоцитами провокує апоптоз як гіпертрофованих, так і протизапальних адипоцитів. Загибель адипоцитів індукує прояви нових негіпертрофованих адипоцитів у жировій тканині.

клітини лізують гіпертрофічні та протизапальні Fas-позитивні адипоцити [48].

Активация iNKT-клітин не тільки викликає загибель адипоцитів, але й стимулює адипогенез *de novo*, що сприяє інсулінзалежному поглинанню глюкози адипоцитами (рис. 3).

Таким чином, зменшення кількості iNKT-клітин, що спостерігається при ожирінні, сприяє розвитку метазапалення. Вважають, що від активності iNKT-клітин критично залежить функціонування Treg-клітин і Мф M₂ у жировій тканині.

2.2.2. vNKT-клітини

Залежно від функціонального стану розрізняють активні і неактивні vNKT-клітини. Певна частина vNKT-клітин — PLZF⁺vNKT-клітини з активним фенотипом CD44⁺, CD62L⁻, CD69^{hi} — характеризується конститутивним продукуванням IL-4, інша частина vNKT-клітин — PLZF^{int}vNKT-клітини — відрізняється фенотипом неактивного стану [20, 62].

Установлено, що за відсутності iNKT-клітин vNKT-клітини сприяють розвитку ожиріння: 1) популяція NK1.1⁺TCR-β⁺-клітин жирової тканини експериментальних мишей із нокаутним геном *Ja.18*^{-/-}; 2) ВЖТ мишей з ожирінням містить велику кількість vNKT-клітин; 3) перенесення мононуклеарних клітин від мишей із нокаутним геном *Ja.18*^{-/-}, які збагачені vNKT-клітинами, супроводжувалось розвитком інсулінорезистентності в мишей із *CD1d*^{-/-} [57].

Також продемонстровано, що vNKT-клітини в мишей із нокаутним геном *Ldlr*^{-/-} сприяють розвитку спонтанного ожиріння [63]. У той же час vNKT-клітини, індуковані сульфатидом, запобігають розвитку ожиріння, викликаного HFD, а їх адаптивний трансфер мишам з ожирінням викликає зниження маси тіла й сприяє підвищенню толерантності до глюкози [26].

Необхідно відзначити, що, незважаючи на вивченість проблеми участі $\gamma\delta$ Т-клітин у розвитку ожиріння, вони можуть стати критично важливою терапевтичною метою при лікуванні метазапалення, індукованого надлишковою масою тіла.

3. Роль $\gamma\delta$ Т-клітин вродженої імунної системи в розвитку метазапалення

Гамма-дельта-Т-клітини ($\gamma\delta$ Т-клітини) становлять субпопуляцію Т-клітин, яка відрізняється від $\alpha\beta$ Т-клітин експресією генів γ - і δ -ланцюгів TCR [14].

$\gamma\delta$ Т-клітини, які наявні тільки в приматів, на відміну від $\alpha\beta$ Т-клітин не експресують маркери CD4 або CD8 і не потребують презентації антигена молекулами МНС. Залежно від будови TCR $\gamma\delta$ Т-клітини утворюють декілька субпопуляцій, для яких характерна конкретна локалізація перебування. Так, більшість людських $\gamma\delta$ Т-клітин у крові (2–10 % периферичних Т-клітин) несуть на мембрані $V\gamma9V\delta2$ TCR, а $\gamma\delta$ Т-клітини епітелію і слизових оболонок — $V\delta1V\delta3$ TCR α [36].

Активация $\gamma\delta$ Т-клітин може відбуватися як залежним від TCR, так і незалежним від TCR способом, що асоційований зі збудженням TLR, KLRK1, лектинових, інтерлейкінових та інших рецепторів. Людські $V\gamma9V\delta2$ Т-клітини беруть участь у рекогніції фосфорильованих метаболітів пренілу, наприклад ((E)-4-гідрокси-3-метилбут-2енілпирофосфату ((E)-4-hydroxy-3-methyl-but-2enylpyrophosphate — HMBPP). Рівень концентрації пренілу високо корелює зі ступенем активації і проліферації $V\gamma9V\delta2$ Т-клітин [8, 13].

Характер відповіді $\gamma\delta$ Т-клітин на збудження залежить від типу активованого рецептора. Так, активация

рецептора $\gamma\delta$ TCR супроводжується продукуванням IFN- γ , TNF- α , CCL3, CCL4, CCL5; активація костимуляторних молекул CD27 і CD30 індукує збільшення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію, що призводить до секреції IL-4 і IFN- γ ; збудження Notch викликає продукування IL-17; Skint-1 (selection and upkeep of intraepithelial T cells 1) — IFN- γ ; активація рецептора KLRK1 індукує секрецію гранзимів і перфорину, а TLR — протизапальних цитокінів і хемокинів [50].

Вважають, що $\gamma\delta$ Т-клітини є основними продуцентами таких протизапальних цитокінів, як IFN- γ і IL-17. Продукція даних цитокінів залежить від стану рецептора TCR: $\gamma\delta$ Т-клітини з активованим TCR переважно секретують IFN- γ , а $\gamma\delta$ Т-клітини з неактивованим або слабо активованим TCR продукують IL-17.

Таким чином, наївні $\gamma\delta$ Т-клітини продукують IL-17, а антигеніндуковані $\gamma\delta$ Т-клітини — IFN- γ (рис. 4) [16].

Необхідно відзначити, що $V\delta1$ -Т-клітини переважно продукують протизапальні цитокіни, а $V\delta2$ -Т-клітини — протизапальні цитокіни. У фізіологічних умовах, коли в мікрооточенні жирової тканини переважають IL-2 та IL-4 $V\delta1$ -Т-клітини проліферують значно інтенсивніше, ніж $V\delta2$ -Т-клітини, і це суттєве зміщення в сторону $V\delta1$ -Т-клітин супроводжується переважним продукуванням IL-10 та TGF- β [51]. Установлено, що DC жирової тканини високо експресують інгібіторні молекули PD-L1 та PD-L2 і переважно продукують IL-10 у відповідь на збудження TLR, пригнічуючи активацію $\gamma\delta$ Т-клітин [19].

Rose M. Parkinson [49] продемонструвала, що в мишей із надмірною експресією *Egr3* спостерігається п'ятиразове збільшення кількості $\gamma\delta$ Т-клітин порівняно з мишами дикого типу,

що підкреслює значення фактора транскрипції *Egr3* у підтриманні популяції $\gamma\delta$ Т-клітин. Автори вважають, що IL-17-продукуючі $\gamma\delta$ Т-клітини відіграють ключову протизапальну роль, проте надмірна активація даних клітин може призвести до несприятливого перебігу запалення.

Субпопуляція $\gamma\delta$ Т-клітин становить 0,5–5 % всіх Т-клітин периферичної крові людини. У периферичній крові дорослих осіб переважають $V\gamma9V\delta2$ -Т-клітини (50–95 % усього пула $\gamma\delta$ Т-клітин), у той час коли в новонароджених — $V\gamma9$ - $V\delta1$ ⁺-Т-клітини [20, 36].

$V\gamma9V\delta2$ -Т-клітини людини переважно знаходяться в кров'яному руслі і лімфатичних тканинах, де вони беруть участь у протиінфекційному та протипухлинному захис-

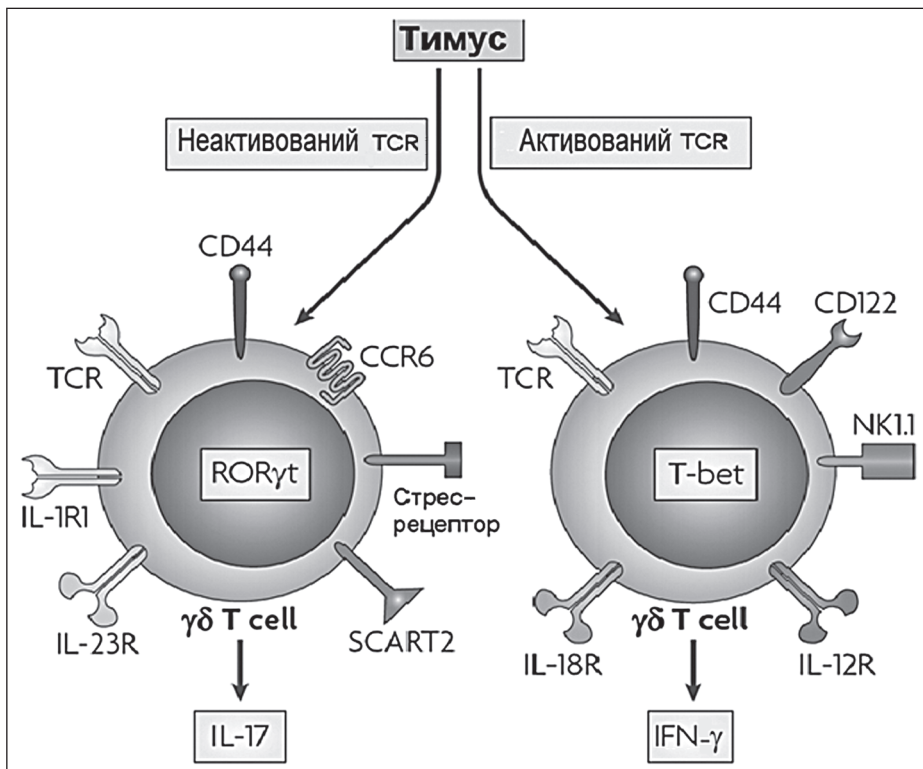


Рисунок 4. Особливості цитокінового продукування $\gamma\delta$ Т-клітинами залежно від стану активності TCR [16]

ті. V δ 1-T-клітини периферичної крові демонструють наївний клітинний фенотип, тоді як V δ 2-T-клітини характеризуються фенотипом клітин пам'яті [36]. У стані спокою морфологічно епідермальні $\gamma\delta$ T-клітини подібні до DC і називаються дендритними епідермальними T-клітинами (DETC). Клітини DETC експресують канонічні рецептори $\gamma\delta$ T-клітин, які розпізнають непептидні фосфоантигени, не потребуючи представлення класичними продуктами МНС. Активація DETC обумовлена взаємодією CD100 з плексином B2 та лігуванням молекулою JAML рецептора CXADR. Збудження DETC супроводжується зникненням у неї дендритних відростків і перетворенням в округлу клітину. Округлі V γ 9V δ 2-T-клітини починають продукувати цитокіни і здатні робити лізис інфікованих або пухлинних клітин [21].

Основними аттрактантами $\gamma\delta$ T-клітин є такі СС-хемокіни, як CCL2, CCL3 і CCL4 [18, 60].

У жировій тканині знаходяться дві субпопуляції $\gamma\delta$ T-клітин: CD3^{hi}CD27⁻ та CD3^{lo}CD27⁺ $\gamma\delta$ T-клітин. Клітини більш представницької субпопуляції CD3^{hi}CD27⁻ $\gamma\delta$ T-лімфоцитів експресують PLZF, SOX13 і RORC (PLZF⁺CD3^{high}CD27⁻ROR γ t⁺T-bet⁻), несуть поверхневі маркери IL1R1, IL23R, CD44 і IL7R (CD127) та продукують IL-17 і TNF- α . Тоді як CD3^{lo}CD27⁺ $\gamma\delta$ T-клітини (PLZF⁻CD3^{low}CD27⁺ROR γ t⁻T-bet⁺) за морфофункціональними характеристиками близькі до NK-клітин і продукують IFN- γ [33, 69].

Індукція синтезу IL-17 $\gamma\delta$ T-клітинами не залежить від активації їх TCR. Із всього спектра імунних клітин, наявних у бурій жировій тканині та ПЖТ, $\gamma\delta$ T-клітини є домінуючим джерелом IL-17A [34]. Вважають, що IL-17A та TNF- α , які продукуються PLZF⁺ $\gamma\delta$ T-клітинами, модулюють активність стромальних клі-

тин стосовно синтезу IL-33, що сприяє проліферації Treg-клітин [34]. Проте виражене зменшення пула $\gamma\delta$ T-клітин при ожирінні призводить і до дефіциту представництва Treg-клітин (рис. 5) [33].

Продемонстровано, що зниження представництва $\gamma\delta$ T-клітин у жировій тканині при ожирінні пов'язане з активністю метазапалення інсулінорезистентності в експериментальних тварин, які отримують HFD [33]. Установлено, що в мишей з ожирінням спостерігається зниження кількості $\gamma\delta$ T-клітин у жировій тканині та в шкірі [65], а існуючі $\gamma\delta$ T-клітини характеризуються зниженою здатністю продукувати як TGF- β , фактори росту в місці ранової поверхні шкіри [46], так і IL-17 в тканині легень мишей у відповідь на дію озону [44].

Ожиріння супроводжується зменшенням кількості V γ 9V δ 2-T-клітин, їх представництво залежить від тяжкості захворювання і обернено пропорційно значенню IMT. При ожирінні V γ 9V δ 2-T-клітини жирової тканини відрізняються зниженою здатністю секретувати IFN- γ під час вірусних інфекцій і набувають схильності диференціюватись у зрілі CD45RA⁺T-клітини пам'яті [14, 21]. Також, $\gamma\delta$ T-клітини в осіб з ожирінням характеризуються низьким рівнем експресії IL-2R α , а як відомо, IL-2 у V γ 9V δ 2-T-клітин відіграє трофічну роль. Напевно, при ожирінні $\gamma\delta$ T-клітини відчувають дефіцит ключового трофічного сигналу за рахунок зниження рецепції IL-2. Вважають, що дане порушення функціональної активності $\gamma\delta$ T-клітин лежить в основі і зниженої противірусної імунної відповіді при ожирінні [14].

Проте, згідно з даними Milena Monteiro-Sepulveda і співавт. [45], в осіб навіть із тяжким ожирінням не відбувається вірогідних змін вмісту $\gamma\delta$ T-клітин. Також продемонстровано, що миші з нокаутним геном *Tcr δ* ^{-/-},

в яких відсутні $\gamma\delta$ T-клітини, зберігають чутливість до дії інсуліну на фоні пролонгованої HFD [35], а в самців мишей з ожирінням після 12–16 тижнів HFD збільшується кількість IL-17-продукуючих $\gamma\delta$ T-клітин у стінці товстого і тонкого кишечника [39].

У жировій тканині $\gamma\delta$ T-клітини беруть активну участь у розвитку хронічного запалення. Зокрема, $\gamma\delta$ T-клітини продукують IL-8/CXCL8, CCL3 і CCL5, які індукують міграцію нейтрофілів [24, 53], фактор M-CSF, що залучає Мф у жирову тканину [43].

У координатах адаптивної імунної системи $\gamma\delta$ T-клітини функціонують як клітини пам'яті (CCR2⁺ і IL-1R⁺). $\gamma\delta$ T-клітини індукують експресію необхідних коstimуляторних молекул В-клітин, включаючи CD40L, CD86, CD70,

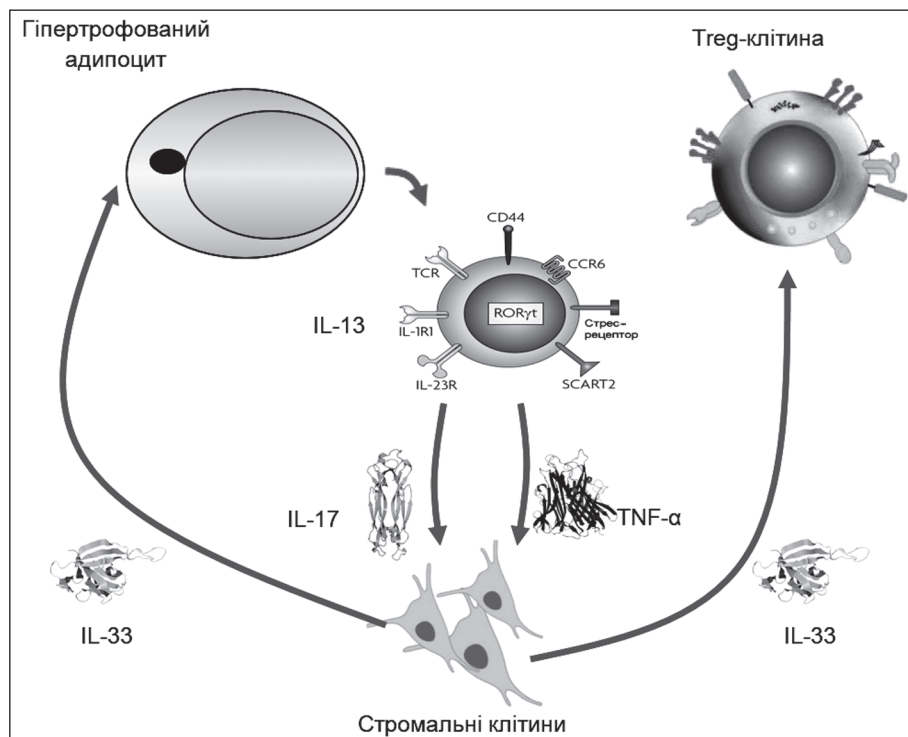


Рисунок 5. Регуляторна роль $\gamma\delta$ T-клітин у жировій тканині

OX40 та ICOS, а також підвищують активність синтезу IgM В-клітинами [55]. IFN- γ , TNF- α , GM-CSF, IL-4, які продукуються $\gamma\delta$ T-клітинами, сприяють диференціюванню моноцитів в антигенпрезентуючі клітини [70].

Установлено, що $\gamma\delta$ T-клітини та IL-17A відіграють важливу роль у контролі температури тіла при термонеутральності й після холодової стимуляції. $\gamma\delta$ T-клітини, які продукують IL-17A в жировій тканині, стимулюють експансію Treg-клітин, індукуючи продукцію IL-33 стромальними клітинами [34].

Незважаючи на неоднозначність результатів проведених досліджень, функціонування $\gamma\delta$ T-клітин і здатність $\gamma\delta$ T-клітин регулювати проліферацію Treg-клітин, вважають, що при ожирінні дефіцит $\gamma\delta$ T-клітин сприяє розвитку метазапалення [30]. На думку Rui Liu і Barbara S. Nikolajczyk [38], зменшення кількості $\gamma\delta$ T-клітин у жировій тканині під час ожиріння супроводжується посиленням активності запального процесу.

Висновок

Ожиріння супроводжується розвитком запалення низького рівня жирової тканини, у регуляції активності якого беруть участь такі Т-лімфоцити вродженої імунної системи, як $\alpha\beta$ T- (MAIT та NKT-клітини) і $\gamma\delta$ T-лімфоцити.

За відсутності надлишку жирової тканини MAIT-клітини продукують переважно IL-10, iNKT-клітини — IL-2 та IL-10, контролюючи вміст M ϕ і Treg-клітин. $\gamma\delta$ T-клітини індукують синтез IL-33 стромальними клітинами, який сприяє проліферації Treg-клітин. Таким чином, Т-клітинні популяції вродженої імунної системи MAIT, iNKT і $\gamma\delta$ T-клітини підтримують пул макрофагів M $_2$ та Treg-лімфоцитів у жировій тканині, створюючи для адипоцитів проти-запальне мікрооточення. Надлишок жирової тканини індукуює запальний процес, і, як тільки метазапалення стає хронічним в осіб із ожирінням, відбуваються зменшення представництва iNKT-клітин і V γ 9V δ 2-T-клітин обернено пропорційно IMT і зниження рівня продукування IFN- γ , особливо яке проявляється під час вірусних інфекцій, у поєднанні з підвищенням активності синтезу IL-17. Зниження представництва iNKT і $\gamma\delta$ T-клітин супроводжується зменшенням пула Treg-клітин у жировій тканині і посиленням активності запального процесу. Необхідно відзначити, що, iNKT-клітини, активовані α GalCer, беруть участь у регуляції термогенезу. Активовані iNKT-клітини спричиняють синтез фактора FGF21 адипоцитами, який індукуює протеїн UCP1, що призводить до підвищення температури тіла.

Медикаментозне управління активністю MAIT, NKT і $\gamma\delta$ T-клітинами в недалекому майбутньому може стати одним із можливих шляхів пригнічення активності індукovanого ожирінням метазапалення і запобігання розвитку метаболічних порушень.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Abaturov AE. Metabolic syndrome in children (lecture). *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik*. 2007;10:57-65. (in Russian).
2. Abaturov AE. Features of metabolic syndrome in children. *Dytiachyi likar*. 2011; 4 (11): 54 -61. (in Russian).
3. Bokova TA. Non-alcoholic fatty hepatic disease in children with obesity and metabolic syndrome. *Lechaschi Vrach*. 2019;(1):28-31. (in Russian).
4. Veitsman IA, Kuzmina AD, Andrienko AV, Belov MA. Obesity: promising pathogenetic directions for the treatment of obesity (literature review). *Modern Science: actual problems of theory and practice*, a series "Natural and Technical Sciences". 2020;1:168-171. (in Russian).
5. Agrawal M, Kern PA, Nikolajczyk BS. The Immune System in Obesity: Developing Paradigms Amidst Inconvenient Truths. *Curr Diab Rep*. 2017 Aug 15;17(10):87. doi: 10.1007/s11892-017-0917-9.
6. Attaf M, Legut M, Cole DK, Sewell AK. The T cell antigen receptor: the Swiss army knife of the immune system. *Clin Exp Immunol*. 2015 Jul;181(1):1-18. doi: 10.1111/cei.12622.
7. Bertrand L, Lehuen A. MAIT cells in metabolic diseases. *Mol Metab*. 2019 Sep;27S(Suppl):S114-S121. doi: 10.1016/j.molmet.2019.06.025.
8. Born WK, Kemal Aydinoglu M, O'Brien RL. Diversity of $\gamma\delta$ T-cell antigens. *Cell Mol Immunol*. 2013 Jan;10(1):13-20. doi: 10.1038/cmi.2012.45.
9. Brennan PJ, Brigl M, Brenner MB. Invariant natural killer T cells: an innate activation scheme linked to diverse effector functions. *Nat Rev Immunol*. 2013 Feb;13(2):101-17. doi: 10.1038/nri3369.
10. Carolan E, Tobin LM, Mangan BA, et al. Altered distribution and increased IL-17 production by mucosal-associated invariant T cells in adult and childhood obesity. *J Immunol*. 2015;194(12):5775-5780. doi:10.4049/jimmunol.1402945.
11. Chandra S, Kronenberg M. Activation and Function of iNKT and MAIT Cells. *Adv Immunol*. 2015;127:145-201. doi: 10.1016/bs.ai.2015.03.003.
12. Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, Kim JI, Kim JB. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016 Apr 13;7:30. doi: 10.3389/fendo.2016.00030.
13. Contreras AV, Wiest DL. Recent advances in understanding the development and function of $\gamma\delta$ T cells. *F1000Res*. 2020 Apr 29;9:F1000 Faculty Rev-306. doi: 10.12688/f1000research.22161.1.
14. Costanzo AE, Taylor KR, Dutt S, Han PP, Fujioka K, Jameson JM. Obesity impairs $\gamma\delta$ T cell homeostasis and antiviral function in humans. *PLoS One*. 2015 Mar 18;10(3):e0120918. doi: 10.1371/journal.pone.0120918.
15. Crosby CM, Kronenberg M. Invariant natural killer T cells: front line fighters in the war against pathogenic microbes. *Immunogenetics*. 2016 Aug;68(8):639-48. doi: 10.1007/s00251-016-0933-y.
16. Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2010 Jul;10(7):479-89. doi: 10.1038/nri2800.
17. Dasgupta S, Kumar V. Type II NKT cells: a distinct CD1d-restricted immune regulatory NKT cell subset. *Immunogenetics*. 2016 Aug;68(8):665-76. doi: 10.1007/s00251-016-0930-1.
18. Davey MS, Willcox CR, Baker AT, Hunter S, Willcox BE. Recasting Human V δ 1 Lymphocytes in an Adaptive Role. *Trends Immunol*. 2018 Jun;39(6):446-459. doi: 10.1016/j.it.2018.03.003.

19. Del Cornò M, D'Archivio M, Conti L, et al. Visceral fat adipocytes from obese and colorectal cancer subjects exhibit distinct secretory and $\omega 6$ polyunsaturated fatty acid profiles and deliver immunosuppressive signals to innate immunity cells. *Oncotarget*. 2016 Sep 27;7(39):63093-63105. doi: 10.18632/oncotarget.10998.
20. Dhodapkar MV, Kumar V. Type II NKT Cells and Their Emerging Role in Health and Disease. *J Immunol*. 2017 Feb 1;198(3):1015-1021. doi: 10.4049/jimmunol.1601399.
21. Fay NS, Larson EC, Jameson JM. Chronic Inflammation and $\gamma\delta$ T Cells. *Front Immunol*. 2016 May 27;7:210. doi: 10.3389/fimmu.2016.00210.
22. Franciszkiewicz K, Salou M, Legoux F, Zhou Q, Cui Y, Bessoles S, Lantz O. MHC class I-related molecule, MRI, and mucosal-associated invariant T cells. *Immunol Rev*. 2016 Jul;272(1):120-38. doi: 10.1111/imr.12423.
23. Garner LC, Klenerman P, Provine NM. Insights Into Mucosal-Associated Invariant T Cell Biology From Studies of Invariant Natural Killer T Cells. *Front Immunol*. 2018 Jun 28;9:1478. doi: 10.3389/fimmu.2018.01478.
24. Gibbons D, Fleming P, Virasami A, et al. Interleukin-8 (CXCL8) production is a signatory T cell effector function of human newborn infants. *Nat Med*. 2014 Oct;20(10):1206-10. doi: 10.1038/nm.3670.
25. Godfrey DI, Koay HF, McCluskey J, Gherardin NA. The biology and functional importance of MAIT cells. *Nat Immunol*. 2019 Sep;20(9):1110-1128. doi: 10.1038/s41590-019-0444-8.
26. Hams E, Locksley RM, McKenzie AN, Fallon PG. Cutting edge: IL-25 elicits innate lymphoid type 2 and type II NKT cells that regulate obesity in mice. *J Immunol*. 2013 Dec 1;191(11):5349-53. doi: 10.4049/jimmunol.1301176.
27. Huh JY, Park J, Kim JI, Park YJ, Lee YK, Kim JB. Deletion of CD1d in Adipocytes Aggravates Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Diabetes*. 2017 Apr;66(4):835-847. doi: 10.2337/db16-1122.
28. Huh JY, Park YJ, Kim JB. Adipocyte CD1d determines adipose inflammation and insulin resistance in obesity. *Adipocyte*. 2018;7(2):129-136. doi: 10.1080/21623945.2018.1440928.
29. Ivanov S, Paget C, Trottein F. Role of non-conventional T lymphocytes in respiratory infections: the case of the pneumococcus. *PLoS Pathog*. 2014 Oct 9;10(10):e1004300. doi: 10.1371/journal.ppat.1004300.
30. Johnson MD, Witherden DA, Havran WL. The Role of Tissue-resident T Cells in Stress Surveillance and Tissue Maintenance. *Cells*. 2020 Mar 11;9(3):686. doi: 10.3390/cells9030686.
31. Keller AN, Corbett AJ, Wubben JM, McCluskey J, Rossjohn J. MAIT cells and MRI-antigen recognition. *Curr Opin Immunol*. 2017 Jun;46:66-74. doi: 10.1016/j.coi.2017.04.002.
32. Kohlgruber AC, Donado CA, LaMarche NM, Brenner MB, Brennan PJ. Activation strategies for invariant natural killer T cells. *Immunogenetics*. 2016 Aug;68(8):649-63. doi: 10.1007/s00251-016-0944-8.
33. Kohlgruber AC, Gal-Oz ST, LaMarche NM, et al. $\gamma\delta$ T cells producing interleukin-17A regulate adipose regulatory T cell homeostasis and thermogenesis. *Nat Immunol*. 2018 May;19(5):464-474. doi: 10.1038/s41590-018-0094-2.
34. LaMarche NM, Kohlgruber AC, Brenner MB. Innate T Cells Govern Adipose Tissue Biology. *J Immunol*. 2018 Oct 1;201(7):1827-1834. doi: 10.4049/jimmunol.1800556.
35. Le Menn G, Sibille B, Mordaca J, et al. Decrease in $\alpha\beta/\gamma\delta$ T-cell ratio is accompanied by a reduction in high-fat diet-induced weight gain, insulin resistance, and inflammation. *FASEB J*. 2019 Feb;33(2):2553-2562. doi: 10.1096/fj.201800696RR.
36. Lee HW, Chung YS, Kim TJ. Heterogeneity of Human $\gamma\delta$ T Cells and Their Role in Cancer Immunity. *Immune Netw*. 2020 Feb 14;20(1):e5. doi: 10.4110/in.2020.20.e5.
37. Li Y, Woods K, Parry-Strong A, et al. Distinct Dysfunctional States of Circulating Innate-Like T Cells in Metabolic Disease. *Front Immunol*. 2020 Mar 13;11:448. doi: 10.3389/fimmu.2020.00448.
38. Liu R, Nikolajczyk BS. Tissue Immune Cells Fuel Obesity-Associated Inflammation in Adipose Tissue and Beyond. *Front Immunol*. 2019 Jul 17;10:1587. doi: 10.3389/fimmu.2019.01587.
39. Luck H, Tsai S, Chung J, et al. Regulation of obesity-related insulin resistance with gut anti-inflammatory agents. *Cell Metab*. 2015 Apr 7;21(4):527-42. doi: 10.1016/j.cmet.2015.03.001.
40. Lynch L, Hogan AE, Duquette D, et al. iNKT Cells Induce FGF21 for Thermogenesis and Are Required for Maximal Weight Loss in GLP1 Therapy. *Cell Metab*. 2016;24(3):510-519. doi:10.1016/j.cmet.2016.08.003.
41. 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.
42. Lynch L, Nowak M, Varghese B, et al. Adipose tissue invariant NKT cells protect against diet-induced obesity and metabolic disorder through regulatory cytokine production. *Immunity*. 2012;37(3):574-587. doi:10.1016/j.immuni.2012.06.016.
43. Mamedov MR, Scholzen A, Nair RV, et al. A Macrophage Colony-Stimulating-Factor-Producing $\gamma\delta$ T Cell Subset Prevents Malarial Parasitemic Recurrence. *Immunity*. 2018;48(2):350-363.e7. doi:10.1016/j.immuni.2018.01.009.
44. Mathews JA, Williams AS, Brand JD, et al. $\gamma\delta$ T cells are required for pulmonary IL-17A expression after ozone exposure in mice: role of TNF α . *PLoS One*. 2014;9(5):e97707. Published 2014 May 13. doi:10.1371/journal.pone.0097707.
45. Monteiro-Sepulveda M, Touch S, Mendes-Sá C, et al. Jejunal T cell inflammation in human obesity correlates with decreased enterocyte insulin signaling. *Cell Metab*. 2015;22(1):113-24. doi:10.1016/j.cmet.2015.05.020.
46. Morita CT, Mariuzza RA, Brenner MB. Antigen recognition by human gamma delta T cells: pattern recognition by the adaptive immune system. *Springer Semin Immunopathol*. 2000;22(3):191-217. doi: 10.1007/s002810000042.
47. O'Brien A, Loftus RM, Pisarska MM, et al. Obesity Reduces mTORC1 Activity in Mucosal-Associated Invariant T Cells, Driving Defective Metabolic and Functional Responses. *J Immunol*. 2019;202(12):3404-3411. doi:10.4049/jimmunol.1801600.
48. Park J, Huh JY, Oh J, et al. Activation of invariant natural killer T cells stimulates adipose tissue remodeling via adipocyte death and birth in obesity. *Genes Dev*. 2019;33(23-24):1657-1672. doi:10.1101/gad.329557.119.
49. Parkinson RM, Collins SL, Horton MR, Powell JD. Egr3 induces a Th17 response by promoting the development of $\gamma\delta$ T cells. *PLoS One*. 2014 Jan 24;9(1):e87265. doi: 10.1371/journal.pone.0087265.
50. Paul S, Singh AK, Shilpi, Lal G. Phenotypic and functional plasticity of gamma-delta ($\gamma\delta$) T cells in inflammation and tolerance. *Int Rev Immunol*. 2014 Nov-Dec;33(6):537-58. doi: 10.3109/08830185.2013.863306.
51. Peters C, Kabelitz D, Wesch D. Regulatory functions of $\gamma\delta$ T cells. *Cell Mol Life Sci*. 2018 Jun;75(12):2125-2135. doi: 10.1007/s00018-018-2788-x.
52. Pisarska MM, Dunne MR, O'Shea D, Hogan AE. Interleukin-17 producing mucosal associated invariant T cells - emerging

players in chronic inflammatory diseases? *Eur J Immunol.* 2020 Jul 3. doi: 10.1002/eji.202048645. Epub ahead of print.

53. Qin G, Liu Y, Zheng J, et al. Type 1 responses of human $V\gamma 9V\delta 2$ T cells to influenza A viruses. *J Virol.* 2011;85(19):10109-10116. doi:10.1128/JVI.05341-11.

54. Rahimpour A, Koay HF, Enders A, et al. Identification of phenotypically and functionally heterogeneous mouse mucosal-associated invariant T cells using MR1 tetramers. *J Exp Med.* 2015;212(7):1095-1108. doi:10.1084/jem.20142110.

55. Rampoldi F, Ullrich L, Prinz I. Revisiting the Interaction of $\gamma\delta$ T-Cells and B-Cells. *Cells.* 2020;9(3):743. doi:10.3390/cells9030743.

56. Salio M, Silk JD, Jones EY, Cerundolo V. Biology of CD1d and MR1-restricted T cells. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:323-66. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120243.

57. Satoh M, Andoh Y, Clingan CS, et al. Type II NKT cells stimulate diet-induced obesity by mediating adipose tissue inflammation, steatohepatitis and insulin resistance. *PLoS One.* 2012;7(2):e30568. doi:10.1371/journal.pone.0030568.

58. Satoh M, Iwabuchi K. Role of Natural Killer T Cells in the Development of Obesity and Insulin Resistance: Insights From Recent Progress. *Front Immunol.* 2018;9:1314. doi:10.3389/fimmu.2018.01314.

59. Shiromizu CM, Jancic CC. $\gamma\delta$ T Lymphocytes: An Effector Cell in Autoimmunity and Infection. *Front Immunol.* 2018;9:2389. Published 2018 Oct 16. doi:10.3389/fimmu.2018.02389.

60. Silva-Santos B, Serre K, Norell H. $\gamma\delta$ T cells in cancer. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(11):683-691. doi:10.1038/nri3904.

61. Singh AK, Rhost S, Löfbom L, Cardell SL. Defining a novel subset of CD1d-dependent type II natural killer T cells using natural killer cell-associated markers. *Scand J Immunol.* 2019;90(3):e12794. doi:10.1111/sji.12794.

62. Singh AK, Tripathi P, Cardell SL. Type II NKT Cells: An Elusive Population With Immunoregulatory Properties. *Front Immunol.* 2018;9:1969. Published 2018 Aug 28. doi:10.3389/fimmu.2018.01969.

63. Subramanian S, Goodspeed L, Wang S, et al. Deficiency of Invariant Natural Killer T Cells Does Not Protect Against Obesity but Exacerbates Atherosclerosis in *Ldlr*^{-/-} Mice. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):510. doi:10.3390/ijms19020510.

64. Tatituri RV, Watts GF, Bhowruth V, et al. Recognition of microbial and mammalian phospholipid antigens by NKT cells with diverse TCRs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(5):1827-1832. doi:10.1073/pnas.1220601110.

65. Taylor KR, Mills RE, Costanzo AE, Jameson JM. *Gammadelta* T cells are reduced and rendered unresponsive by hyperglycemia and chronic TNF α in mouse models of obesity and

metabolic disease. *PLoS One.* 2010;5(7):e11422. Published 2010 Jul 2. doi:10.1371/journal.pone.0011422.

66. Tezze C, Romanello V, Sandri M. FGF21 as Modulator of Metabolism in Health and Disease. *Front Physiol.* 2019;10:419. Published 2019 Apr 17. doi:10.3389/fphys.2019.00419.

67. Toubal A, Nel I, Lotersztajn S, Lehuen A. Mucosal-associated invariant T cells and disease. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(10):643-657. doi:10.1038/s41577-019-0191-y.

68. Touch S, Assmann KE, Aron-Wisniewsky J, et al; Meta-Cardis Consortium. Mucosal-associated invariant T (MAIT) cells are depleted and prone to apoptosis in cardiometabolic disorders. *FASEB J.* 2018 Apr 27;ff201800052RR. doi: 10.1096/fj.201800052RR.

69. Touch S, Clément K, André S. T Cell Populations and Functions Are Altered in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2017;17(9):81. doi:10.1007/s11892-017-0900-5.

70. Tyler CJ, Doherty DG, Moser B, Eberl M. Human $V\gamma 9/V\delta 2$ T cells: Innate adaptors of the immune system. *Cell Immunol.* 2015;296(1):10-21. doi:10.1016/j.cellimm.2015.01.008.

71. Uhlen M, Karlsson MJ, Zhong W, et al. A genome-wide transcriptomic analysis of protein-coding genes in human blood cells. *Science.* 2019;366(6472):eaax9198. doi:10.1126/science.aax9198.

72. van Eijkeren RJ, Krabbe O, Boes M, Schipper HS, Kalkhoven E. Endogenous lipid antigens for invariant natural killer T cells hold the reins in adipose tissue homeostasis. *Immunology.* 2018;153(2):179-189. doi:10.1111/imm.12839.

73. Wang Y, Sedimbi S, Löfbom L, Singh AK, Porcelli SA, Cardell SL. Unique invariant natural killer T cells promote intestinal polyps by suppressing TH1 immunity and promoting regulatory T cells. *Mucosal Immunol.* 2018;11(1):131-143. doi:10.1038/mi.2017.34.

74. Wensveen FM, Valentić S, Šestan M, Turk Wensveen T, Polić B. The "Big Bang" in obese fat: Events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation. *Eur J Immunol.* 2015;45(9):2446-2456. doi:10.1002/eji.201545502.

75. Xu W, Lau ZWX, Fulop T, Larbi A. The Aging of $\gamma\delta$ T Cells. *Cells.* 2020 May 9;9(5):1181. doi: 10.3390/cells9051181.

76. Zhang H, Xue R, Zhu S, et al. M2-specific reduction of CD1d switches NKT cell-mediated immune responses and triggers metaflammation in adipose tissue. *Cell Mol Immunol.* 2018;15(5):506-517. doi:10.1038/cmi.2017.11.

Отримано/Received 06.10.2020

Рецензовано/Revised 28.10.2020

Прийнято до друку/Accepted 16.11.2020 ■

Information about authors

A.E. Abatur, 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

Абатуров А.Е., Никулина А.А.

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

Значение Т-клеток врожденной иммунной системы в развитии метавоспаления жировой ткани при ожирении

Резюме. Данный обзор научной литературы посвящен значению $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ -клеток врожденной иммунной системы в поддержании противовоспалительной среды при физиологическом состоянии жировой ткани и их роли в развитии метавоспаления при ожирении. Избыточная масса тела,

обусловленная увеличением жировой ткани, ассоциирована с развитием метаболических нарушений, которые не только существенно снижают качество жизни, но и несут риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Согласно современным представлениям, индуктором метаболических

нарушений является низкоуровневое воспаление, индуцированное дисфункцией адипоцитов в условиях ожирения. Метаболически активные клетки, такие как адипоциты, при ожирении секретируют многочисленные противовоспалительные цитокины и хемокины, которые рекрутируют в жировую ткань различные иммунциты или активируют клетки иммунной системы, в том числе и Т-клетки врожденной иммунной системы. При ожирении инвариантные Т-клетки, ассоциированные со слизистыми оболочками (MAIT-клетки) жировой ткани, экспрессируют чрезмерно активированный фенотип и характеризуются невосприимчивостью к сигналам TCR-ассоциированного пути, значительно увеличиваясь у детей с ожирением по сравнению с уровнем у детей с физиологической массой тела. Представлены данные о значении инвариантных натуральных киллерных клеток (iNKT), которые администрируют функционирование Трег-клеток и макрофагов в жировой ткани, с активацией которых связана ги-

бель адипоцитов, стимуляция адипогенеза, что способствует инсулинзависимому поглощению глюкозы адипоцитами, тогда как их уменьшение, которое наблюдается при ожирении, способствует развитию метавоспалению. Вариантные NKT-клетки (vNKT) возбуждают плазмоцитоидные дендритные клетки и вызывают толерогенный эффект на конвенциональные дендритные клетки. Приведены данные, что снижение представительства $\gamma\delta$ T-клеток в жировой ткани при ожирении обуславливает интенсивность метавоспаления и инсулинорезистентности у экспериментальных животных, получавших диету с высоким содержанием жира. Медикаментозное управление активностью MAIT-, NKT- и $\gamma\delta$ T-клетками в недалеком будущем может стать одним из возможных путей подавления активности индуцированного ожирением метавоспаления и профилактировать развитие метаболических нарушений.

Ключевые слова: ожирение; метавоспаление; врожденная иммунная система; Т-клетки; обзор

A.E. Abaturov, A.A. Nikulina

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

The importance of T cells of the innate immune system in the development of meta-inflammation of adipose tissue in obesity

Abstract. This review of the scientific literature deals with the participation of $\alpha\beta$ T and $\gamma\delta$ T cells of the innate immune system in maintaining an anti-inflammatory environment in the physiological state of adipose tissue and their role in the development of meta-inflammation in obesity. Overweight due to an increase in adipose tissue is associated with the development of metabolic disorders, which not only significantly reduce the quality of life, but also have the risk of adverse cardiovascular events. According to modern concepts, the trigger of metabolic disorders is low-grade inflammation induced by adipocyte dysfunction in obesity. Metabolically active cells such as adipocytes in obesity secrete numerous anti-inflammatory cytokines and chemokines, which recruit various immune cells into adipose tissue or activate cells of the immune system, including T cells of the innate immune system. In obesity, mucosal-associated invariant T (MAIT) cells of adipose tissue express an overactivated phenotype and are characterized by unresponsiveness to signals of the TCR-associated pathway, significantly increasing in obese children than in children with physi-

ological body weight. The data are presented on the importance of invariant natural killer T (iNKT) cells, which critically administer the functioning of Treg cells and macrophages in adipose tissue, activation of which causes not only the death of adipocytes, but also stimulates adipogenesis that promotes insulin-dependent glucose uptake by adipocytes, and, in turn, a decrease in the number of iNKT cells, which observed in obesity, leads to the development of meta-inflammation. Variable NKT cells excite plasmacytoid dendritic cells and induce a tolerogenic effect on conventional dendritic cells. The data are given that a decrease in the representation of $\gamma\delta$ T cells in adipose tissue in obesity determines the intensity of meta-inflammation and insulin resistance in experimental animals receiving a high-fat diet. In the near future, drug control of the activity of MAIT, NKT, and $\gamma\delta$ T cells may become one of the possible ways to suppress the activity of obesity-induced meta-inflammation and prevent the development of metabolic disorders.

Keywords: obesity; meta-inflammation; innate immune system; T cells; review