УДК 577.125.8+612.015+616-008.9-092+616.43-056.52+612.017.1

ЖИРОВАЯ ТКАНЬ, ЛИПИДНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ И ИММУННЫЙ ОТВЕТ

© Сергей Григорьевич Щербак[1, 3], Дмитрий Александрович Вологжанин[2, 3], Евгений Владимирович Васильев[3], Андрей Андреевич Смольянников[2]

[1] Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

[2] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

[3] Городская больница № 40. 197706, Санкт-Петербург, город Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. б

Контактная информация: Дмитрий Александрович Вологжанин — д.м.н., профессор кафедры военно-полевой терапии. E-mail: volog@bk.ru

Поступила: 15.02.2021 ***Одобрена: 17.08.2021*** ***Принята к печати: 24.09.2021***

РЕЗЮМЕ. Увеличение числа людей с избыточной массой тела и ожирением, наблюдаемое в последние десятилетия, явилось причиной углубленных исследований патогенеза этого состояния. Установлено, что ожирение сопровождается формированием воспалительного процесса слабой интенсивности в результате увеличения синтеза ряда провоспалительных медиаторов. Экспериментальные данные показали, что при этом некоторые из этих медиаторов способны оказывать мощное иммуномодулирующее действие, приводящее к развитию аутоиммунной патологии. В данной статье освещается роль ключевых участников липидного обмена в формировании иммунных реакций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: жировая ткань; липиды; макрофаги; лимфоциты; полиненасыщенные жирные кислоты; адипокины.

ADIPOSE TISSUE, LIPID METABOLISM AND IMMUNE RESPONSE

© Sergey G. Shcherbak[1, 3], Dmitry A. Vologzhanin[2, 3], Evgeny V. Vasilyev[3], Andrey A. Smolyannikov[2]

[1] Saint-Petersburg State University, Faculty of Medicine. 199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya nab., 7–9

[2]Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev str., 6

[3] City hospital № 40. 197706, Saint-Petersburg, city of Sestroretsk, st. Borisova, 9, lit. b

Contact information: Dmitry A. Vologzhanin — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Military-Field Therapy. E-mail: volog@bk.ru

Received: 15.02.2021 ***Revised: 17.08.2021*** ***Accepted: 24.09.2021***

SUMMARY. The increase in the number of overweight and obese people observed in recent decades has led to in-depth studies of the pathogenesis of this condition. It was found that obesity is accompanied by the formation of a low-intensity inflammatory process as a result of an increase in the synthesis of a number of pro-inflammatory mediators. Experimental data have shown that some of these mediators can have a powerful immunomodulatory effect, leading to the development of autoimmune pathology. In this article there isdiscussed the role of key participants of lipid metabolism in the formation of immune responses.

KEY WORDS: adipose tissue; lipids; macrophages; lymphocytes; polyunsaturated fatty acids; adipokines.

ВВЕДЕНИЕ

Различные аспекты взаимодействия метаболизма и иммунной системы в последнее время вызывают всё больший интерес. Хорошо известно, что эффективный иммунный ответ требует адекватной энергетической поддержки и оптимального обеспечения иммунонутриентами [14]. При этом, как показывают

результаты многочисленных исследований, значение имеет не только недостаточное, но и избыточное питание.

Известно, что жировая ткань играет ключевую роль в системной адаптации к изменениям в доступности питательных веществ. В течение долгого времени ее считали исключительно хранилищем липидов, используемых при дефиците энергии. Однако результаты исследований нескольких последних десятилетий показали, что жировая ткань функционирует как эндокринный орган, активно участвующий в регуляции как метаболизма, так и иммунного ответа. Предполагается, что ожирение является ключевым фактором развития и прогрессирования таких заболеваний, как рассеянный склероз, ревматоидный артрит, сахарный диабет 1-го типа и псориаз. При развитии ожирения происходят нарушения регуляторных процессов, и секреция адипокинов, как и их взаимодействие с иммуноцитами, может стать неконтролируемыми.

МАКРОФАГИ

Макрофаги, тучные клетки и нейтрофилы — три провоспалительные популяции клеток, которые накапливаются в жировой ткани при алиментарном ожирении. Увеличение количества нейтрофилов в жировой ткани наблюдается уже после нескольких дней диеты с высоким содержанием жира [37].

Предполагается, что при ожирении макрофаги белой жировой ткани у худых людей подвергаются «фенотипическому переключению» с противовоспалительного на провоспалительный фенотип «метаболически активных» макрофагов, сходных с классически активированными макрофагами M1. Эта популяция также секретирует провоспалительные цитокины, но отличается от M1-макрофагов по экспрессии генов, регулирующих липидный обмен [33].

Напротив, снижение общего потребления жиров усиливает иммунный ответ. При снижении в рационе здоровых мужчин уровня жиров с 30 до 25% энергетической ценности диеты в течение 11 недель пролиферация мононуклеарных клеток периферической крови, культивируемых с Т- и В-клеточными митогенами, увеличилась в 2 раза [31]. А снижение потребления липидов с 36 до 27% энергетической ценности диеты в течение 6 месяцев также помимо увеличения пролиферации мононуклеаров периферической крови в ответ на конканавалин А сопровождалось усилением секреции интерлейкина (IL)-1 и фактора некроза опухоли (TNF)-α *in vitro* [42].

ЛИМФОЦИТЫ

Количество липидов в лимфоцитах сравнительно небольшое, оно составляет менее 9% сухой массы клеток. Для лимфоцитов характерно низкое содержание холестерина (около 14%) и высокое — фосфолипидов (около 60%) [4]. На долю триглицеридов приходится около 20%. При этом отмечено, что состав жирных кислот в лимфоцитах характеризуется высокой степенью стабильности.

В фосфолипидах мононуклеарных клеток крови человека (смесь Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и моноцитов в соотношении 70:20:10) содержится 6–10% линолевой и 15–20% арахидоновой кислот. Содержание n3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) существенно меньше: α-линоленовая кислота определяется редко, а содержание эйкозопентаеновой и докозаексаеновой кислот составляет 0,1–0,8 и 2–4% соответственно [63].

Функциональная состоятельность иммунокомпетентных клеток возможна только при условии адекватного липидного обмена. Например, отмечено, что уровень холестерина отражает прогрессирование инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). При этом гипохолестеринемия соответствует терминальным стадиям болезни [19]. У таких больных низкое содержание в периферической крови $CD3^+$и $CD8^+$-лимфоцитов, тенденция к снижению $CD4^+$лимфоцитов и уменьшению продукции IL-2 имеет место на фоне снижения уровня холестерина [46].

У детей, получавших в течение 6 месяцев гипохолестериновую диету, также отмечено достоверное снижение уровней $CD3^+$-, $CD4^+$- и $CD8^+$-лимфоцитов, наблюдавшееся на фоне исходно нормального количества лимфоцитов [44]. В то же время гиперхолестеринемия легкой и умеренной степеней ассоциируется с повышением активности иммунной системы, выражающимся в увеличении числа Т-лимфоцитов и уровня иммуноглобулинов. Эмпирически установлено, что «холестериновый» оптимум для иммунной системы находится в пределах 5,5–6,5 ммоль/л, то есть у верхней границы нормальных значений [2]. При ретроспективном анализе заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) у лиц с различным содержанием в крови липидов уставлено, что люди с

более высокими уровнями холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) менее подвержены респираторным инфекциям. Кроме того, на фоне повышенного содержания холестерина течение ОРВИ было более легким [7].

Еще в середине XX века было показано, что повышенное поступление триглицеридов сопровождается снижением числа лимфоцитов периферической крови [3], а повышение уровня холестерина в сыворотке крови гематологических больных приводит к увеличению числа сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов в периферической крови. Было установлено, что на фоне гиперлипидемии наблюдается угнетение иммунитета с последующим его восстановлением после нормализации метаболических показателей [1, 3], а ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) даже в физиологических концентрациях способны ингибировать ряд функций лимфоцитов [6]. Эти наблюдения позволили сформулировать понятие «метаболическая иммунодепрессия» [1].

Экспериментально установлено, что на фоне гиперлипидемии, вызванной увеличением в рационе содержания холестерина, наблюдается снижение титра антител после иммунизации эритроцитами барана [32]. В висцеральной жировой ткани обнаружена особая популяция противовоспалительных B-клеток [61], синтезирующих IL-10, который, в свою очередь, сдерживает накопление провоспалительных макрофагов и $CD8^+$-лимфоцитов в висцеральной жировой ткани, индуцированное диетой с высоким содержанием жира [47].

Но еще до описания резидентных регуляторных B-клеток в висцеральной и подкожной жировой ткани у худых людей была обнаружена популяция $CD4^+Foxp3^+$Treg-клеток. Оказалось, что доля этих клеток среди $CD4^+$-лимфоцитов в висцеральной жировой ткани намного выше, чем в лимфоидных тканях, но при развитии ожирения их количество значимо снижается [21, 60]. Абляция Treg усугубляет воспаление жировой ткани и метаболическую дисфункцию, вызванные гипералиментацией [21], а абляция или опосредованное антителами истощение популяции $CD8^+$-лимфоцитов, принимающих участие в провоспалительном ответе, напротив, уменьшает воспаление жировой ткани при ожирении [47].

Индукция Th17-лимфоцитов является еще одним механизмом, связующим ожирение и воспалительные и аутоиммунные заболевания. Было установлено, что алиментарное ожирение сопровождается увеличением количества Th17-клеток, что создает условия для прогрессирования аутоиммунных заболеваний. В частности, показано, что у мышей с ожирением экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит протекает более тяжело [60].

НАСЫЩЕННЫЕ И ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Участие насыщенных жирных кислот в развитии воспаления жировой ткани при развитии ожирения связано с их способностью выступать в качестве лигандов для чувствительных к патогенам Toll-like рецепторов (TLR), особенно TLR2 и TLR4. Предполагается, что две основные кислоты, пальмитиновая и олеиновая, могут принимать участие в передаче сигнала через TLR4 в макрофагах *in vitro*, хотя это открытие и оспаривается из-за технических проблем исследования. Тем не менее у TLR4-дефицитных грызунов очень длительное кормление пищей, обогащенной насыщенными жирными кислотами, вызывает большее увеличение массы тела, чем у мышей с достаточным количеством TLR4. Несмотря на увеличение массы тела, мыши с нулевым TLR4 оказались относительно устойчивы к глюкозе и чувствительны к инсулину [54]. В качестве альтернативной гипотезы о лигировании TLR4 с помощью насыщенных жирных кислот рассматривается возможность дисрегуляции кишечной микробиоты, связанной с ожирением, что может привести к системному повышению уровня липополисахаридов, достаточному для запуска передачи сигналов через TLR [28].

Интерес к ПНЖК остается неизменно высоким уже несколько лет. Это связано с тем, что, во-первых, было установлено положительное влияние n-3 ПНЖК на течение ряда аутоиммунных заболеваний, а во-вторых, в экспериментальных моделях получены данные о снижении на фоне их применения частоты отдельных форм рака.

Показано, что добавление в рацион линейных мышей, являющихся моделями аутоиммунного заболевания человека, морских липидов снижает у грызунов тяжесть аутоиммунного процесса [9]. Несколько клинических исследований также продемонстрировали статистически значимые, но значительно более скромные противовоспалительные эффекты пищевых добавок из рыбьего жира при аутоиммунных заболеваниях человека, вклю-

чая ревматоидный артрит и системную красную волчанку [17].

Согласно рекомендациям педиатрической академии США (1985), потребление линолевой кислоты детьми должно составлять не менее 2,7% общей энергетической ценности суточного рациона. Для взрослого человека достаточным считается употребление 3–6 г/сутки линолевой кислоты. Учитывая ее высокое содержание в большинстве растительных масел, это не представляется сложным (она составляет 50–80% от жирных кислот, содержащихся в кукурузе, подсолнечном и соевом масле). Более того, не рекомендуется употреблять n-6 ПНЖК в количествах, превышающих уровень 7% от общей энергетической ценности рациона, поскольку нет достаточного количества информации относительно последствий такого питания. С другой стороны, потребление линолевой кислоты в количестве, обеспечивающем всего 1–2% общей энергетической ценности потребляемой пищи, не сопровождается появлением признаков недостаточности как биохимической, так и клинической [27]. Нормы потребления линоленовой кислоты являются еще более неопределенными. Считается, что ее потребление должно составлять 10–25% от количества линолевой кислоты.

Известно, что механизм действия, обосновывающий терапевтическое применение n-3 ПНЖК, связан, главным образом, с их влиянием на состояние системы эйкозаноидов. n-3 ПНЖК способны замещать n-6 ПНЖК в фосфолипидах мембран и, следовательно, являются конкурентными антагонистами арахидоновой кислоты — основного субстрата синтеза простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов в организме [59].

Арахидоновая кислота, образующаяся в результате метаболизма n-6 жирных кислот, является главным субстратом для синтеза простагландинов и лейкотриенов 2-й и 4-й серии, наиболее известными из которых являются простагландин E_2 (PGE_2) и лейкотриен B_4 (LTB_4). Конкуренция между n-3 ПНЖК и арахидоновой кислотой реализуется модификацией спектра простагландинов и лейкотриенов, в результате которого:

- снижается продукция метаболитов PGE_2, характеризующегося рядом провоспалительных эффектов, включающих в себя повышение проницаемости сосудов, лихорадку, развитие отека тканей и др.;
- снижается уровень тромбоксана А2 — мощного вазоконстриктора и активатора агрегации тромбоцитов;
- уменьшается образование LTB4 — индуктора воспаления, в результате действия которого происходит увеличение сосудистой проницаемости и местного отека, усиливается хемотаксис лейкоцитов, увеличивается активность $CD16^+$-лимфоцитов и продукция ряда цитокинов (TNFα, IL-1, IL-6, IL-2, IFNγ);
- повышается концентрация в плазме тромбоксана А3 — слабого вазоконстриктора и индуктора агрегации тромбоцитов;
- повышается уровень содержания простациклина I3, являющегося активным вазодилататором и подавляющего агрегацию тромбоцитов;
- повышается концентрация LTB5 — слабого противовоспалительного агента и фактора хемотаксиса [16].

ПНЖК могут оказывать влияние на разные этапы иммунного ответа и при этом направленность их влияния бывает различной. Например, рыбий жир (и входящие в него как n-3, так и n-6 ПНЖК) способны угнетать хемотаксис и миграционную способность нейтрофилов и моноцитов, цитотоксичность макрофагов, активность натуральных киллеров [20, 43]. Установлено, что увеличение потребления линолевой кислоты (n-6) при общем увеличении потребления жира (с 22 до 28% общей калорийности пищи) приводит к угнетению активности NK-клеток у здоровых мужчин [10]. Однако имеются и другие данные, согласно которым избыток ПНЖК сопровождается усилением хемилюминисценции макрофагов, а скорость ответа при этом увеличивается в 4 раза [1]. Неоднозначность влияния ПНЖК на иммунореактивность во многом объясняется различными эффектами n-3 и n-6 жирных кислот. Доказано, что принципиальное значение имеет их соотношение в рационе [5].

ЛЕПТИН

Лептин (греч. *leptos* — тонкий) был открыт в 1994 году. Он представляет собой протеин, состоящий из 146 аминокислот [66], продуцируемый адипоцитами белой жировой ткани (white adipose tissue, WAT), локализованной в желудке, плаценте и, возможно, молочной железе.

Основная функция лептина связана с контролем массы тела [40]. Этот гормон способен поддерживать адекватный энергетический гомеостаз путем интеграции различных орексигенных и анорексигенных сигналов. Люди, страдающие ожирением, обычно вы-

рабатывают больше лептина, чем люди более стройные [40, 65]. В период голодания, сопровождающегося уменьшением количества жира в организме, происходит снижение уровня лептина, что в свою очередь приводит к снижению и общего расхода энергии с целью преимущественного обеспечения функционирования жизненно важных органов [8]. Считается, что влияние лептина на энергетический обмен опосредовано продукцией в гипоталамусе двух нейротрансмиттеров — нейропептида Y и проопиоминералокортикотропина, которые влияют на потребность человека в пище: первый ее увеличивает, а второй — снижает. Уровень циркулирующего лептина непосредственно отражает количество энергии, запасенной в жировой ткани, и пропорционален жировой массе тела как у животных, так и у людей.

Оказалось, что белая жировая ткань представляет собой не просто жировые отложения, а способна оказывать разностороннее влияние на гомеостаз, продуцируя более чем 50 цитокинов и других регуляторных молекул. Есть мнение, что адипоциты белой жировой ткани имеют общее эмбриональное происхождение с иммунными клетками, а изучение резидентных лимфоцитов, находящихся в этой жировой ткани, привело к предположению, что эта ткань могла иметь отношение к иммунной системе [58]. А обнаружение в ней незрелых кроветворных клеток позволяет высказать предположение о том, что она может быть местом формирования и созревания предшественников иммунных клеток [13].

Дефицит лептина и дефицит рецептора лептина характеризуются не только развитием тяжелого ожирения, но также и изменениями клеточного и гуморального иммунитета [39, 51]. Первые доказательства возможного участия лептина в модуляции иммунной системы получены в результате изучения его структуры и рецептора, принадлежащего суперсемейству цитокинов I класса [66], в которое входят такие длинноцепочечные спиральные цитокины, как IL-6, IL-11, IL-12, LIF, G-CSF, CNTF и онкостатин M [22]. Рецепторы лептина (несколько изоформ, различающихся по длине их цитоплазматических областей) также демонстрируют структурное сходство с семейством рецепторов цитокинов I класса [57] и подобно другим рецепторам этого класса не обладают внутренней активностью тирозинкиназы, а требуют активации рецептор-ассоциированных Janus-киназ [51].

Влияние лептина на иммунную систему затрагивает системы моноцитов/макрофагов, нейтрофильных гранулоцитов, базофилов, эозинофилов, NK- и дендритных клеток [41]. Воздействуя на моноциты, лептин усиливает их фагоцитарную функцию посредством активации фосфолипазы, экспрессию молекул адгезии и секрецию провоспалительных цитокинов, таких как TNFα, IL-6 и IL-12 [38]. Исследования, проведенные на грызунах с генетическими аномалиями рецепторов лептина, выявили связанные с ожирением нарушения фагоцитоза и экспрессии провоспалительных цитокинов как *in vivo*, так и *in vitro*, тогда как экзогенный лептин активировал как фагоцитоз, так и выработку цитокинов [36]. Кроме того, у мышей с дефицитом лептина и ожирением были обнаружены фенотипические нарушения в макрофагах.

Дефицит лептина увеличивает восприимчивость к инфекционным и воспалительным стимулам и связан с нарушением регуляции продукции цитокинов. Лептин стимулирует пролиферацию циркулирующих моноцитов человека *in vitro* и усиливает экспрессию маркеров активации, таких как CD25, CD38, CD69 и CD71. В то же время, еще больше он увеличивает экспрессию других маркеров активации (таких как HLA-DR, CD11b и CD11c), уже присутствующих на поверхности неактивированных моноцитов [64].

Обнаружено, что и полиморфноядерные нейтрофилы человека экспрессируют рецептор лептина как *in vitro*, так и *in vivo* [64]. При этом нейтрофилы экспрессируют только короткую форму рецептора лептина, которой достаточно для передачи сигнала внутрь клетки, усиливая экспрессию CD11b и предотвращая апоптоз [15, 64]. Следовательно, лептин, по-видимому, функционирует как цитокин, необходимый для выживания нейтрофильных гранулоцитов, подобно Г-КСФ. Установлено, что лептин стимулирует хемотаксис нейтрофилов и высвобождение кислородных радикалов (таких как супероксид-анион и перекись водорода) [15].

Лептин способен усиливать экспрессию на клеточной поверхности эозинофилов молекул адгезии ICAM-1 и CD18, но при этом подавляет экспрессию ICAM-3 и L-селектина. Он может также стимулировать хемотаксис эозинофилов и индуцировать высвобождение воспалительных цитокинов IL-1β и IL-6, а также IL-8 [58]. Было обнаружено, что лептин принимает участие в регуляции апоптоза эозинофилов. Таким образом, для эозинофилов лептин также, по-видимому, является фактором их выживания.

Наконец, лептин стимулирует миграцию, дегрануляцию и синтез цитокинов базофилами человека, что может усиливать аллергическое воспаление [55]. Более того, было обнаружено, что дефицит лептина «сдвигает» тучные клетки в сторону противовоспалительного действия и защищает мышей от ожирения и диабета путем поляризации макрофагов M2.

Лептин участвует в развитии, дифференцировке, пролиферации, активации и цитотоксичности натуральных киллеров (NK-клеток) [58], которые экспрессируют как длинные, так и короткие формы рецепторов лептина. Кроме того, лептин увеличивает экспрессию генов IL-2 и перфорина на уровнях транскрипции в NK-клетках, усиливает как развитие, так и активацию NK-клеток, увеличивая IL-12 и снижая экспрессию IL-15 [35].

Индуцируя активацию Т-клеток и изменяя паттерн цитокинов, лептин способствует девиации иммунного ответа в направлении Th1-типа. Напротив, соблюдение поста приводит к уменьшению уровня лептина в крови, что сопровождается снижением реактивности $CD4^+$-лимфоцитов и повышением секреции IL-4 [24].

Было показано, что лептин дозозависимым образом увеличивает пролиферацию $CD4^+$-лимфоцитов в смешанной культуре, но его эффекты на $CD4^+$-лимфоциты различны: с одной стороны, он стимулирует пролиферацию и секрецию IL-2 наивными Т-клетками (CD45RA), с другой стороны — способствует переключениюTh1-иммунного ответа за счет увеличения секреции интерферона IFNγ и TNFα на Т-клетках памяти (CD45RO) [39].

Активация Т-клеток индуцирует экспрессию длинной изоформы рецепторов лептина, которая заметно выше в $CD4^+$-лимфоцитах периферической крови, чем в $CD8^+$-клетках. Лептин также способствует экспрессии $CD4^+$-лимфоцитами таких молекул адгезии, как VLA-2 (CD49b) и ICAM-1 (CD54) [41], а также экспрессии маркеров ранней (CD69) и поздней (CD25; CD71) активации.

Воздействуя на Т-клетки памяти, лептин способствует переключению иммунного ответа в сторону Th1/Th17-клеток путем увеличения секреции IFNβ и TNFα, продукции IgG2a В-клетками. Таким образом, передача сигналов рецептора лептина в Т-клетках необходима для дифференцировки Th17 [49]. Дефицит рецептора лептина приводит к нарушению дифференцировки $CD4^+$Т-клеток в направлении фенотипа Th17 и снижению ответа Th17-лимфоцитами, что связано с неэффективной активацией сигнального преобразователя и активатора транскрипции и его нижестоящих мишеней.

В отличие от макрофагов и Т-клеток, о влиянии лептина на В-клетки известно мало. Однако лептин, по-видимому, играет центральную роль и в модуляции В-лимфоцитов [23]. Отмечено, что лептин действует как провоспалительный цитокин — уровень его увеличивается в результате воздействия ряда воспалительных стимулов, включая IL-1, IL-6, липополисахариды и др. Установлено, что дефицитные по лептину мыши оказываются менее склонными к развитию у них воспалительных заболеваний (экспериментально индуцированный колит, аутоиммунный энцефаломиелит, сахарный диабет 1-го типа, экспериментально индуцированный гепатит), независимо от того, вовлекается в процесс врожденный или приобретенный иммунитет [48].

Есть предположение, что вместе с другими нейроэндокринными факторами лептин оказывает влияние на течение аутоиммунных заболеваний, однако пока неясно: играет он защитную роль или наносит вред? Исследования показали, что при ревматоидном артрите уровень лептина или повышен, или не отличается от его уровня у здоровых лиц [48], а при остеоартрите увеличена продукция лептина пораженным хрящом. Есть данные, что введение экзогенного лептина приводит к увеличению продукции в хрящевой ткани у крыс трансформирующего ростового фактора бета (TGFβ1). Это обстоятельство позволяет предположить, что у лиц с ожирением высокий уровень лептина может защищать хрящевую ткань от дегенерации. У дефицитных по лептину мышей отмечено менее тяжелое течение экспериментального артрита, но более длительное разрешение воспалительного процесса. У обычных мышей лептин также снижает тяжесть септического артрита [11]. Провоспалительное действие лептина на хрящевую ткань подтверждает и тот факт, что остеоартрит чаще развивается у женщин, характеризующихся, по сравнению с мужчинами, более высокими уровнями лептина [48].

АДИПОНЕКТИН

Адипонектин (GBP28; apM1; Acrp30; AdipoQ) также в основном продуцируется белой жировой тканью. Он имеет структурное сходство с коллагеном и C1q-компонентом

комплемента и в различных молекулярных формах циркулирует в крови в относительно больших количествах [30]. В настоящее время известно два рецептора адипонектина. Один из них, AdipoR1, локализован преимущественно в скелетных мышцах, другой, AdipoR2 — в печени. Трансдукция адипонектином сигнала через эти рецепторы приводит к активации ряда протеинкиназ и других сигнальных молекул.

Несмотря на то что адипонектин был открыт практически одновременно с лептином, его роль в развитии ожирения стала проясняться только в последнее время. Адипонектин усиливает окисление жирных кислот и снижает синтез глюкозы в печени. Абляция гена адипонектина у мышей, получающих обычное питание, не имеет никаких драматических последствий, но если они начинают получать диету с высоким содержанием жиров, то это приводит к развитию тяжелой инсулинорезистентности и накоплению липидов в мышечной ткани. У пациентов с ожирением уровень адипонектина в крови имеет тенденцию к снижению и возрастает при уменьшении массы тела [30].

Адипонектин регулирует поляризацию макрофагов путем подавления активации макрофагов M1 и индукции пролиферации макрофагов M2. Он ингибирует секрецию некоторых провоспалительных цитокинов, таких как TNFα и IL-6, и индуцирует продукцию моноцитами, макрофагами и дендритными клетками таких важных противовоспалительных факторов, как IL-10 и IL-1RA [34, 62]. Адипонектин способен стимулировать созревание и активацию дендритных клеток, усиливая выработку провоспалительных цитокинов, а обработанные адипонектином дендритные клетки способны стимулировать как Th1, так и Th17-иммунные ответы [29]. Было обнаружено, что $CD4^+$-лимфоциты, обработанные *in vitro* адипонектином, усиливают экспрессию мРНК IFNγ и IL-6, что позволяет предположить способность адипонектина индуцировать провоспалительные функции в изолированных Т-клетках [18].

Интересно, что при своей протективной роли при ожирении и сосудистых заболеваниях, в тканях суставов адипонектин оказывает провоспалительное действие. В сыворотке пациентов с ревматоидным артритом уровень адипонектина выше, чем у здоровых лиц, а в синовиальной жидкости даже выше, чем у пациентов с остеоартритом [52]. Высокий уровень адипонектина обнаруживают также у пациентов с системной красной волчанкой. Примечательно, что среди таких больных пациенты с инсулинорезистентностью характеризуются более низкими уровнями адипонектина [50].

РЕЗИСТИН

Резистин представляет собой димерный протеин, получивший свое название благодаря способности индуцировать инсулинорезистентность. Он принадлежит к группе FIZZ-молекул (found inin flammatory zones — обнаруженных в зоне воспаления), известной также как REMLs (resistin-like molecules — молекулы, подобные резистину). Известно, что данный протеин обнаруживается в адипоцитах, макрофагах и некоторых других типах клеток. Из-за своей видоспецифичности резистин считается особенно интересным провоспалительным адипокином: у грызунов он вырабатывается адипоцитами, а у людей — преимущественно макрофагами [53].

Как и в случае с лептином, роль резистина в усилении воспаления жировой ткани обусловлена, вероятно, его способностью стимулировать выработку IL-6 и TNFα макрофагами [12]. Избыточная экспрессия резистина в адипоцитах приводит к повышенной секреции моноцитарного хемоаттрактантного белка MCP-1, который участвует в процессе формирования резистентности к инсулину, метаболизме глюкозы и липидов [25].

Резистин способен связываться с TLR-4, экспрессируемом на лейкоцитах человека, и индуцировать секрецию таких провоспалительных цитокинов, как IL-12, IL-6 и IL-1β, которые в свою очередь стимулируют его продукцию [56]. Кроме того, резистин может индуцировать экспансию регуляторных Т-клеток, что подтверждается дозозависимым увеличением как Foxp3, так и экспрессии мРНК в культуре мононуклеаров.

Есть данные о возможном участии резистина в развитии ревматоидного артрита: у пациентов с данной патологией он обнаружен как в плазме, так и в синовиальной жидкости. Введение резистина в суставы мышей приводит к развитию лейкоцитарной инфильтрации синовиальных тканей и их гипертрофии. Между тем, у пациентов с ревматоидным артритом уровень резистина в плазме не отличается от аналогичного показателя здоровых лиц, хотя, по некоторым данным, в синовиальной жидкости его больше, чем в сыворотке [12].

ВИСФАТИН

Первоначально висфатин был выделен из ДНК лимфоцитов периферической крови человека и считался фактором роста для предшественников В-лимфоцитов, в связи с чем был назван pre-B-colony enhancing factor или PBEF. В основном он вырабатывается в висцеральной жировой ткани, а его уровни в плазме пропорциональны количеству висцерального жира. мРНК висфатина увеличивается при дифференцировке адипоцитов, а синтез этого адипокина регулируется многими факторами, включая глюкокортикоиды, TNFα, IL-6 и гормон роста [26].

Экспрессия висфатина увеличивается в нейтрофилах, полученных от септических пациентов, где он участвует в ингибировании апоптоза через каспазу-3 и -8. A. Moschen и соавт. также показали, что стимуляция мононуклеаров периферической крови рекомбинантным висфатином способна индуцировать выработку как про-, так и противовоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-1Ra, IL-10 и TNFα, и значительно увеличивает продукцию IL-6 в зависимости от дозы. Висфатин также может индуцировать экспрессию моноцитами костимулирующих молекул CD80, CD40 и ICAM (CD54), что, в свою очередь, приводит к активации Т-клеток, а также способно значительно усиливать опосредованный рецептором маннозы фагоцитоз [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимосвязь питания и состояния иммунной системы в настоящее время не вызывает сомнений. Очевидно, что нарушения питания влекут за собой нарушения со стороны иммунной системы, поскольку все процессы, протекающие в ней, требуют адекватного метаболического обеспечения. Безусловно, самой распространенной причиной иммунной недостаточности является недостаточность питания. Однако, как демонстрируют результаты многочисленных исследований, избыточное питание также сопровождается рядом нарушений со стороны иммунной системы. Открытие тесной связи между адипоцитами и иммунными клетками произвело революцию в понимании роли жировой ткани в физиологических и патологических процессах. Получены убедительные доказательства того, что ожирение представляет собой низкоинтенсивное воспалительное состояние, и есть уверенность, что дальнейшее изучение роли жировой ткани в модуляции иммунитета и воспаления позволит найти новые подходы к лечению метаболического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. Медицина; 1983.
2. Доценко В.А., Литвинова Е.В., Зубцов Ю.Н. Диетическое питание. Справочник. СПб. Нева; М. Олма-Пресс; 2002.
3. Немировский В.С., Остроумова М.Н., Благосклонная Я.В. и др. Улучшение функционально-метаболических показателей мононуклеарных клеток под влиянием мисклерона. Вопр. онкологии. 1978; 24(4): 65–8.
4. Робинсон М.В., Топоркова Л.Б., Труфакин В.А. Морфология и метаболизм лимфоцитов. Новосибирск: Наука; 1986.
5. Хайров Х.С. Экспериментальное изучение влияния жирового компонента рациона на некоторые реакции и структуру иммунокомпетентных органов. Автореф. дис. … канд. мед. наук. М.; 1988.
6. Халтаев Н.Г. Ассоциация холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности с потреблением пищевых веществ у мужчин 40–59 лет в СССР и США. Липопротеиды высокой плотности и атеросклероз: Материалы симпоз. 1983: 284–92.
7. Юпатов Г.И., Доценко Э.А., Чиркин А.А. Взаимосвязь уровня холестерина, липопротеидов и иммунитета к острым респираторным вирусным инфекциям. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2003; 2: 28–35.
8. Ahima R.S., Prabakaran D., Mantzoros C. et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. Nature. 1996; 382: 250–2.
9. Badalamenti S., Salerno F., Lorenzano E. et al. Renal effects of dietary fish oil supplementation with fish oil in cyclosporine-treated liver transplant recipients. Hepatology. 1995(22): 1695–1701.
10. Barone J., Hebert J.R., Reddy M.M. Dietary fat and natural killer cell activity. Am. J. Clin. Nutr. 1989; 50: 861–7.
11. Bernotiene E. The role of leptin in innate and adaptive immune response. Arthritis Res. Ther. 2006; 8(5): 217–26.
12. Bokarewa M. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. J. Immunol. 2005; 174(9): 5789–95.
13. Busso N., So A., Chobaz-Peclat V. et al. Leptin signaling deficiency impairs humoral and cellular immune responses and attenuates experimental arthritis. J. Immunol. 2002; 168: 875–82.
14. Buttgereit F., Burmester G.R., Brand M.D. Bioenergetics of immune functions: fundamental and therapeutic aspects. Immunol. Today. 2000; (21): 192–9.

15. Caldefie-Chezet F., Poulin A., Vasson M.P. Leptin regulates functional capacities of polymorphonuclear neutrophils. Free Radic. Res. 2003; 37: 809–14.
16. Calder P.C. Polysaturated fatty acids and inflammation. Biochem. Soc. Trans. 2005; 33(2): 423–7.
17. Caughey G.E., Montzioris E., Gibson R.A. et al. The effect on human tumor necrosis factor-α and interleukin-1β production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or from fish oil. Am. J. Clin. Nutr. 1996; 63: 116–22.
18. Cheng X., Folco E.J., Shimizu K., Libby P. Adiponectin induces pro-inflammatory programs in human macrophages and CD4$^+$T cells. J. Biol. Chem. 2012; 287: 36896–904.
19. Ducobu J., Payen M.C. J. Lipids and AIDS. Rev. Med. Brux. 2000; 21(1): 11–7.
20. Ferrante A., Goh D., Harvey D.P. et al. Neutrophil migration inhibitory properties of polyunsaturated fatty acids. The role of fatty acid structure, metabolism and possible second messenger systems. J. Clin. Invest. 1994; 93(3): 1063–70.
21. Feuerer M., Herrero L., Cipolletta D. et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. Nat. Med. 2009; 15(8): 930–9.
22. Flier J.S. The adipocyte: storage depot or node on the energy information superhighway? Cell. 1995; 80: 15–8.
23. Frasca D., Ferracci F., Diaz A. et al. Obesity decreases B cell responses in young and elderly individuals. Obesity (Silver Spring). 2016; 24: 615–25.
24. Fraser D.A. Decreased CD4$^+$lymphocyte activation and increased interleukin-4 production in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients after acute starvation. Clin. Rheumatol. 1999; 18(5): 394–401.
25. Fu Y., Luo L., Luo N., Garvey W.T. Proinflammatory cytokine production and insulin sensitivity regulated by overexpression of resistin in 3T3-L1 adipocytes. Nutr. Metab. Lond. 2006: 3.
26. Fukuhara A. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science. 2005; 307(5708): 426–30.
27. Holman R.T. Biological activities of and requirements for polyunsaturated acids. Progress in the Chemistry of Fats and Other Lipids. Pergamon Press, New York. 1970; 9: 607–82.
28. Jin C., Flavell R.A. Innate sensors of pathogen and stress: linking inflammation to obesity. J. Allergy Clin. Immunol. 2013; 132(2): 287–94.
29. Jung M.Y., Kim H.S., Hong H.J. et al. Adiponectin induces dendritic cell activation via PLC/JNK/NF-B pathways, leading to Th1 and Th17 polarization. J. Immunol. 2012; 188: 2592–2601.
30. Kadowaki T., Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. Endocr. Rev. 2005; 26(3): 439–51.
31. Kelley D.S., Dougherthy R.M., Branch L.B. et al. Concentration of dietary n-6 polyunsaturated fatty acids and human immune status. Clin. Immunol. Immunopathol. 1992; 62: 240–4.
32. Kos W.S., Loria R.M., Snodgrass M.J. et al. Inhibition of host résistance by nutritional hypercholesterolemia. Infect. Immunity. 1979; 26(2): 658–61.
33. Kratz M., Coats B.R., Hisert K.B. et al. Metabolic dysfunction drives a mechanistically distinct proinflammatory phenotype in adipose tissue macrophages. Cell Metab. 2014; 20(4): 614–25.
34. Kumada M., Kihara S., Ouchi N. et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. Circulation. 2004; 109(17): 2046–9.
35. La C.A. The weight of leptin in immunity. Nat. Rev. Immunol. 2004; 4: 371–9.
36. Lee F.Y., Li Y., Yang E.K., Yang S.Q. et al. Phenotypic abnormalities in macrophages from leptin-deficient, obese mice. Am. J. Physiol. 1999; 276: 386–94.
37. Liu Y., Yu Y., Matarese G., La Cava A. Cutting edge: fasting-induced hypoleptinemia expands functional regulatory T cells in systemic lupus erythematosus. J. Immunol. 2012; 188: 2070–3.
38. Loffreda S., Yang S.Q., Lin H.Z. et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. FASEB J. 1998; 12: 57–65.
39. Lord G.M., Matarese G., Howard J.K. et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. Nature. 1998; 394: 897–901.
40. Maffei M., Fei H., Lee G.H. et al. Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1995; 92: 6957–60.
41. Matarese G., Moschos S., Mantzoros C.S. Leptin in immunology. J. Immunol. 2005; 174(6): 3137–42.
42. Meydani S.N., Lichtenstein A.H., Cornwall S. et al. Immunologic effects of national cholesterol education panel step-2 diets with and without fish-derived n-3 fatty acid enrichment. J. Clin. Invest. 1993; 92: 105–13.
43. Molvig J., Pociot F., Worssaae H. et al. Dietary supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids decreases mononuclear cell proliferation and interleukin-1β content but not monokine secretion in healthy and insulin-dependent diabetic individuals. Scan. J. Immunol. 1991; 34: 399–410.
44. Monero L.A., Sarria A., Lazaro A. et al. Lymphocyte T subset counts in children with hypercholesterolemia receiving dietary therapy Ann. Nutr. Metab. 1998; 42(5): 261–5.
45. Moschen A.R. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. J. Immunol. 2007; 178(3): 1748–58.
46. Muldoon M.F., Marsland A., Flory J.D. et al. Immune system differences in men with hypo- and hypercholesterinemia. Clin. Immunol. Immunopathol. 1997; 84(2): 145–9.

47. Nishimura S., Manabe I., Takaki S. et al. Adipose natural regulatory B cells negatively control adipose tissue inflammation. Cell Metab. 2013; 18: 759–66.
48. Otero M. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2006; 65(9): 1198–1201.
49. Reis B.S., Lee K., Fanok M.H. et al. Leptin receptor signaling in T cells is required for Th17 differentiation. J. Immunol. 2015; 194: 5253–60.
50. Sada K.E. Altered levels of adipocytokinesin association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol. 2006; 33(8): 1545–52.
51. Sanchez-Margalet V., Martin-Romero C. Human leptin signaling in human peripheral blood mononuclear cells: activation of the JAK-STAT pathway. Cell. Immunol. 2001; 211: 30–6.
52. Schaffler A. Adipocytokines in synovial fluid. JAMA. 2003; 290(13): 1709–10.
53. Schwartz D.R., Lazar M.A. Human resistin: found in translation from mouse to man. Trends Endocrinol. Metab. 2011; 22(7): 259–65.
54. Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K. et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. J. Clin. Invest. 2006; 116(11): 3015–25.
55. Suzukawa M., Nagase H., Ogahara I. et al. Leptin enhances survival and induces migration, degranulation, and cytokine synthesis of human basophils. J. Immunol. 2011; 186: 5254–60.
56. Tarkowski A., Bjersing J., Shestakov A., Bokarewa M.I. Resistin competes with lipopolysaccharide for binding to toll-like receptor 4. J. Cell. Mol. Med. 2010; 14: 1419–31.
57. Tartaglia L.A. The leptin receptor. J. Biol. Chem. 1997; 272: 6093–6.
58. Tian Z., Sun R., Wei H., Gao B. Impaired natural killer (NK) cell activity in leptin receptor deficient mice: leptin as a critical regulator in NK cell development and activation. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002; 298: 297–302.
59. Weber P.C., Fischer S., C. von Schaky. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acid and eicosanoids formation in man. Health effects of polyunsaturated fatty acid in seafood's. Academic press. 1986: 227–38.
60. Winer D.A., 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; 17: 610–7.
61. Wu L., Parekh V.V., Hsiao J. et al. Spleen supports a pool of innate-like B cells in white adipose tissue that protects against obesity-associated insulin resistance. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014; 111(43): 4638–47.
62. Yamaguchi N., Argueta J.G., Masuhiro Y. et al. Adiponectin inhibits Toll-like receptor family-induced signaling. FEBS Lett. 2005; 579(30): 6821–6.
63. Yaqoob P., Pala H.S., Cortina-Borja M. et al. Encapsulated fish oil enriched in tocopherol alters plasma phospholipid and mononuclear cell fatty acid compositions but not mononuclear cell functions. Eur. J. Clin. Invest. 2000; 30(3): 260–74.
64. Zarkesh-Esfahani H., Pockley A.G., Wu Z. et al. Leptin indirectly activates human neutrophils via induction of TNFalpha. J. Immunol. 2004; 172: 1809–14.
65. Zavalza-Gomez A.B., Naya-Prado R., Rincon-Sanchez A.R., MoraMartinez J.M. Adipokines and insulin resistance during pregnancy. Diabetes Res. Clin. Pract. 2008; 80: 8–15.
66. Zhang F., Basinski M.B. et al. Crystal structure of the obese protein leptin E100. Nature. 1997; 387: 206–9.

REFERENCES

1. Dil'man V.M. Endokrinologicheskaya onkologiya. [Endocrinological Oncology]. Meditsina Publ.; 1983. (in Russian)
2. Dotsenko V.A., Litvinova Ye.V., Zubtsov Yu.N. Diyeticheskoye pitaniye. [Diet food]. Spravochnik. Sankt-Peterburg: Neva Publ.; Moskva: Olma-Press Publ.; 2002. (in Russian)
3. Nemirovskiy V.S., Ostroumova M.N., Blagosklonnaya Ya.V. i dr. Uluchsheniye funktsional'no-metabolicheskikh pokazateley mononuklearnykh kletok pod vliyaniyem misklerona. [Improvement of functional and metabolic parameters of mononuclear cells under the influence of miskleron]. Vopr. onkologii. 1978; 24(4): 65–8. (in Russian)
4. Robinson M.V., Toporkova L.B., Trufakin V.A. Morfologiya i metabolizm limfotsitov. [Morphology and metabolism of lymphocytes]. Novosibirsk: Nauka Publ.; 1986. (in Russian)
5. Khayrov Kh.S. Eksperimental'noye izucheniye vliyaniya zhirovogo komponenta ratsiona na nekotoryye reaktsii i strukturu immunokompetentnykh organov. [Experimental study of the influence of the fatty component of the diet on some reactions and the structure of immunocompetent organs]. Avtoref. dis. … kand. med. nauk. Moskva; 1988. (in Russian)
6. Khaltayev N.G. Assotsiatsiya kholesterina lipoproteidov vysokoy i nizkoy plotnosti s potrebleniyem pishchevykh veshchestv u muzhchin 40–59 let v SSSR i SSHA. [Association of high and low density lipoprotein cholesterol with the consumption of nutrients in men 40–59 years old in the USSR and the USA]. Lipoproteidy vysokoy plotnosti i ateroskleroz: Materialy simpoz. 1983: 284–92. (in Russian)
7. Yupatov G.I., Dotsenko E.A., Chirkin A.A. Vzaimosvyaz' urovnya kholesterina, lipoproteidov i immuniteta k ostrym respiratornym virusnym infektsiyam. [The relationship between cholesterol, lipoprotein levels and immunity to acute respiratory viral infections].

Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya. 2003; 2: 28–35. (in Russian)
8. Ahima R.S., Prabakaran D., Mantzoros C. et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. Nature. 1996; 382: 250–2.
9. Badalamenti S., Salerno F., Lorenzano E. et al. Renal effects of dietary fish oil supplementation with fish oil in cyclosporine-treated liver transplant recipients. Hepatology. 1995(22): 1695–1701.
10. Barone J., Hebert J.R. and Reddy M.M. Dietary fat and natural killer cell activity. Am. J. Clin. Nutr. 1989; 50: 861–7.
11. Bernotiene E. The role of leptin in innate and adaptive immune response. Arthritis Res. Ther. 2006; 8(5): 217–26.
12. Bokarewa M. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. J. Immunol. 2005; 174(9): 5789–95.
13. Busso N., So A., Chobaz-Peclat V. et al. Leptin signaling deficiency impairs humoral and cellular immune responses and attenuates experimental arthritis. J. Immunol. 2002; 168: 875–82.
14. Buttgereit F., Burmester G.R., Brand M.D. Bioenergetics of immune functions: fundamental and therapeutic aspects. Immunol. Today. 2000; (21): 192–9.
15. Caldefie-Chezet F., Poulin A., Vasson M.P. Leptin regulates functional capacities of polymorphonuclear neutrophils. Free Radic. Res. 2003; 37: 809–14.
16. Calder P.C. Polysaturated fatty acids and inflammation. Biochem. Soc. Trans. 2005; 33(2): 423–7.
17. Caughey G.E., Montzioris E., Gibson R.A. et al. The effect on human tumor necrosis factor-α and interleukin-1β production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or from fish oil. Am. J. Clin. Nutr. 1996; 63: 116–22.
18. Cheng X., Folco E.J., Shimizu K., Libby P. Adiponectin induces pro-inflammatory programs in human macrophages and CD4+T cells. J. Biol. Chem. 2012; 287: 36896–904.
19. Ducobu J., Payen M.C. J. Lipids and AIDS. Rev. Med. Brux. 2000; 21(1): 11–7.
20. Ferrante A., Goh D., Harvey D.P. et al. Neutrophil migration inhibitory properties of polyunsaturated fatty acids. The role of fatty acid structure, metabolism and possible second messenger systems. J. Clin. Invest. 1994; 93(3): 1063–70.
21. Feuerer M., Herrero L., Cipolletta D. et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. Nat. Med. 2009; 15(8): 930–9.
22. Flier J.S. The adipocyte: storage depot or node on the energy information superhighway? Cell. 1995; 80: 15–8.
23. Frasca D., Ferracci F., Diaz A. et al. Obesity decreases B cell responses in young and elderly individuals. Obesity (Silver Spring). 2016; 24: 615–25.
24. Fraser D.A. Decreased $CD4^{+}$lymphocyte activation and increased interleukin-4 production in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients after acute starvation. Clin. Rheumatol. 1999; 18(5): 394–401.
25. Fu Y., Luo L., Luo N., Garvey W.T. Proinflammatory cytokine production and insulin sensitivity regulated by overexpression of resistin in 3T3-L1 adipocytes. Nutr. Metab. Lond. 2006: 3.
26. Fukuhara A. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science. 2005; 307(5708): 426–30.
27. Holman R.T. Biological activities of and requirements for polyunsaturated acids. Progress in the Chemistry of Fats and Other Lipids. Pergamon Press, New York. 1970; 9: 607–82.
28. Jin C., Flavell R.A. Innate sensors of pathogen and stress: linking inflammation to obesity. J. Allergy Clin. Immunol. 2013; 132(2): 287–94.
29. Jung M.Y., Kim H.S., Hong H.J. et al. Adiponectin induces dendritic cell activation via PLC/JNK/NF-B pathways, leading to Th1 and Th17 polarization. J. Immunol. 2012; 188: 2592–2601.
30. Kadowaki T., Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. Endocr. Rev. 2005; 26(3): 439–51.
31. Kelley D.S., Dougherthy R.M., Branch L.B. et al. Concentration of dietary n-6 polyunsaturated fatty acids and human immune status. Clin. Immunol. Immunopathol. 1992; 62: 240–4.
32. Kos W.S., Loria R.M., Snodgrass M.J. et al. Inhibition of host résistance by nutritional hypercholesterolemia. Infect. Immunity. 1979; 26(2): 658–61.
33. Kratz M., Coats B.R., Hisert K.B. et al. Metabolic dysfunction drives a mechanistically distinct proinflammatory phenotype in adipose tissue macrophages. Cell Metab. 2014; 20(4): 614–25.
34. Kumada M., Kihara S., Ouchi N. et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. Circulation. 2004; 109(17): 2046–9.
35. La C.A. The weight of leptin in immunity. Nat. Rev. Immunol. 2004; 4: 371–9.
36. Lee F.Y., Li Y., Yang E.K., Yang S.Q. et al. Phenotypic abnormalities in macrophages from leptin-deficient, obese mice. Am. J. Physiol. 1999; 276: 386–94.
37. Liu Y., Yu Y., Matarese G., La Cava A. Cutting edge: fasting-induced hypoleptinemia expands functional regulatory T cells in systemic lupus erythematosus. J. Immunol. 2012; 188: 2070–3.
38. Loffreda S., Yang S.Q., Lin H.Z. et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. FASEB J. 1998; 12: 57–65.
39. Lord G.M., Matarese G., Howard J.K. et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. Nature. 1998; 394: 897–901.
40. Maffei M., Fei H., Lee G.H. et al. Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1995; 92: 6957–60.

41. Matarese G., Moschos S., Mantzoros C.S. Leptin in immunology. J. Immunol. 2005; 174(6): 3137–42.
42. Meydani S.N., Lichtenstein A.H., Cornwall S. et al. Immunologic effects of national cholesterol education panel step-2 diets with and without fish-derived n-3 fatty acid enrichment. J. Clin. Invest. 1993; 92: 105–13.
43. Molvig J., Pociot F., Worssaae H. et al. Dietary supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids decreases mononuclear cell proliferation and interleukin-1β content but not monokine secretion in healthy and insulin-dependent diabetic individuals. Scan. J. Immunol. 1991; 34: 399–410.
44. Monero L.A., Sarria A., Lazaro A. et al. Lymphocyte T subset counts in children with hypercholesterolemia receiving dietary therapy Ann. Nutr. Metab. 1998; 42(5): 261–5.
45. Moschen A.R. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. J. Immunol. 2007; 178(3): 1748–58.
46. Muldoon M.F., Marsland A., Flory J.D. et al. Immune system differences in men with hypo- and hypercholesterinemia. Clin. Immunol. Immunopathol. 1997; 84(2): 145–9.
47. Nishimura S., Manabe I., Takaki S. et al. Adipose natural regulatory B cells negatively control adipose tissue inflammation. Cell Metab. 2013; 18: 759–66.
48. Otero M. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2006; 65(9): 1198–1201.
49. Reis B.S., Lee K., Fanok M.H. et al. Leptin receptor signaling in T cells is required for Th17 differentiation. J. Immunol. 2015; 194: 5253–60.
50. Sada K.E. Altered levels of adipocytokinesin association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol. 2006; 33(8): 1545–52.
51. Sanchez-Margalet V., Martin-Romero C. Human leptin signaling in human peripheral blood mononuclear cells: activation of the JAK-STAT pathway. Cell. Immunol. 2001; 211: 30–6.
52. Schaffler A. Adipocytokines in synovial fluid. JAMA. 2003; 290(13): 1709–10.
53. Schwartz D.R., Lazar M.A. Human resistin: found in translation from mouse to man. Trends Endocrinol. Metab. 2011; 22(7): 259–65.
54. Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K. et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. J. Clin. Invest. 2006; 116(11): 3015–25.
55. Suzukawa M., Nagase H., Ogahara I. et al. Leptin enhances survival and induces migration, degranulation, and cytokine synthesis of human basophils. J. Immunol. 2011; 186: 5254–60.
56. Tarkowski A., Bjersing J., Shestakov A., Bokarewa M.I. Resistin competes with lipopolysaccharide for binding to toll-like receptor 4. J. Cell. Mol. Med. 2010; 14: 1419–31.
57. Tartaglia L.A. The leptin receptor. J. Biol. Chem. 1997; 272: 6093–6.
58. Tian Z., Sun R., Wei H., Gao B. Impaired natural killer (NK) cell activity in leptin receptor deficient mice: leptin as a critical regulator in NK cell development and activation. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002; 298: 297–302.
59. Weber P.C., Fischer S., C. von Schaky. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acid and eicosanoids formation in man. Health effects of polyunsaturated fatty acid in seafood's. Academic press. 1986: 227–38.
60. Winer D.A., 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; 17: 610–7.
61. Wu L., Parekh V.V., Hsiao J. et al. Spleen supports a pool of innate-like B cells in white adipose tissue that protects against obesity-associated insulin resistance. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014; 111(43): 4638–47.
62. Yamaguchi N., Argueta J.G., Masuhiro Y. et al. Adiponectin inhibits Toll-like receptor family-induced signaling. FEBS Lett. 2005; 579(30): 6821–6.
63. Yaqoob P., Pala H.S., Cortina-Borja M. et al. Encapsulated fish oil enriched in tocopherol alters plasma phospholipid and mononuclear cell fatty acid compositions but not mononuclear cell functions. Eur. J. Clin. Invest. 2000; 30(3): 260–74.
64. Zarkesh-Esfahani H., Pockley A.G., Wu Z. et al. Leptin indirectly activates human neutrophils via induction of TNFalpha. J. Immunol. 2004; 172: 1809–14.
65. Zavalza-Gomez A.B., Naya-Prado R., Rincon-Sanchez A.R., MoraMartinez J.M. Adipokines and insulin resistance during pregnancy. Diabetes Res. Clin. Pract. 2008; 80: 8–15.
66. Zhang F., Basinski M.B. et al. Crystal structure of the obese protein leptinE100. Nature. 1997; 387: 206–9.