



¹ Самарский
государственный
медицинский
университет

² Самарская
областная детская
клиническая больница
им. Н.Н. Ивановой

Парадоксы иммунного ответа при ожирении

Н.Б. Мигачева, д.м.н.¹, О.В. Скворцова^{1,2}, Т.И. Каганова, д.м.н., проф.¹,
А.С. Гинзбург¹

Адрес для переписки: Наталья Бегиевна Мигачева, nbmigacheva@gmail.com

Для цитирования: Мигачева Н.Б., Скворцова О.В., Каганова Т.И., Гинзбург А.С. Парадоксы иммунного ответа при ожирении. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (28): 30–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-28-30-36

Ожирение ассоциировано с метаболическими нарушениями, вызывающими дисфункцию различных тканей и развитие метаболического синдрома, патологической инсулинорезистентности и хронических неинфекционных заболеваний (сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, неалкогольной жировой болезни печени). В последние десятилетия накопилось достаточное количество данных о том, что на фоне формирования аномальной метаболической среды ожирение приводит к парадоксальному изменению иммунного реагирования. При этом, с одной стороны, у пациентов с ожирением происходит активация иммунного ответа с формированием хронического системного воспаления, с другой – снижение защиты от инфекционных заболеваний, неопластических процессов, развитие аллергии, нейродегенеративных процессов и аутоиммунитета. Целью настоящего обзора стал анализ современной научной литературы и обобщение сведений о механизмах возможной связи нарушений иммунного ответа и ожирения, а также о роли этих изменений в развитии различных заболеваний и патологических состояний.

Ключевые слова: ожирение, иммунитет, иммунный ответ, воспаление

Введение

Ожирение, обычно связанное с дисбалансом потребления и расходом энергии, было определено Всемирной организацией здравоохранения как эпидемия в 1997 г. и в настоящее время получило широчайшее распространение среди всех возрастных групп как в развитых, так и в развивающихся странах [1]. На сегодняшний день более трети взрослых в мире страдают ожирением [2]. Количество детей и подростков с избыточной массой тела в 2016 г. по сравнению с 1975 г. увеличилось на 213 млн [3]. Однако глобальной медицинской, социальной и экономической проблемой ожирение является не только из-за высокой распространенности, но и из-за повышенного риска развития осложнений и хронических заболеваний [4].

Известно, что у лиц с ожирением часто имеют место проявления метаболического синдрома, в частности патологической инсулинорезистентности, и они подвержены большему риску развития связанных с ним хронических неинфекционных заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, неалкогольная жировая болезнь печени [5]. Кроме того, на фоне формирования ано-

мальной метаболической среды ожирение приводит к парадоксальному изменению иммунного ответа, первоначально в форме хронического вялотекущего системного воспаления, так называемого метавоспаления, с последующим риском развития иммунной дисфункции [6].

В свою очередь клетки иммунной системы играют важную роль в патогенезе хронических заболеваний, связанных с ожирением и метаболическим синдромом, о чем свидетельствует активация и дисфункция лейкоцитов в метаболических тканях и органах, таких как жировая ткань, печень, поджелудочная железа, сердце и сосуды. Т2-иммунитет, участие макрофагов в обмене железа, адаптивная иммунологическая память и эпигенетическая регуляция иммунитета играют важную роль в системном метаболизме и метаболической функции [2]. Кроме того, результаты множества современных исследований демонстрируют существенное влияние параметров ожирения и метаболического синдрома на противоопухолевый иммунитет и, следовательно, защиту от патогенов, включая нарушение целостности лимфоидной ткани, изменение в развитии, фенотипе и активности лейкоцитов, координацию врожденных



и адаптивных иммунных реакций. Так, в последние годы многие исследователи рассматривают ожирение в качестве независимого фактора риска развития и тяжелого течения вирусных инфекций, в том числе COVID-19 [7], многих видов рака, в первую очередь рака печени и поджелудочной железы [8], активно ведут дискуссию о связи ожирения и аллергических заболеваний [9], нейродегенеративных процессов [10], а также об участии иммунных нарушений при ожирении в срыве иммунологической толерантности и развитии аутоиммунных болезней [11].

С учетом того что иммуносупрессия на фоне ожирения возникает из-за нарушений липидного обмена и метаболического перепрограммирования, понимание этих механизмов на фоне успехов современной иммунотерапии и иммунофармакологии может стать основой потенциальной терапевтической стратегии различных заболеваний, в основе развития которых лежат метаболические нарушения [12].

Целью настоящего обзора является анализ современной научной литературы и обобщение сведений о механизмах возможной взаимосвязи нарушений иммунного ответа с ожирением, а также о роли этих изменений в развитии различных заболеваний и патологических состояний.

Хроническое воспаление при ожирении

В течение последних десятилетий внимание ученых, занимающихся вопросами ожирения, активно привлекают проблемы иммунометаболизма – динамических взаимоотношений между иммунитетом и метаболическими процессами. Наиболее изученным аспектом в этом отношении является феномен хронического неспецифического воспаления при ожирении, получивший название метавоспаления [13].

С одной стороны, гипертрофия адипоцитов при избыточном накоплении жировой ткани приводит к секреции большого количества различных веществ, ассоциированных с инсулинорезистентностью и принимающих непосредственное участие в развитии хронического воспаления (лептин, резистин, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) 6 и 8, ингибитор активатора плазминогена 1, компоненты ренин-ангиотензиновой системы и др.). Показано, что ИЛ-6 усиливает образование С-реактивного белка (СРБ), а лептин, один из главных гормонов жировой ткани, обеспечивающий регуляцию энергетических, метаболических и нейроэндокринных процессов, обладает свойствами провоспалительного цитокина. Избыточная секреция этих медиаторов приводит к активации лимфоцитов, усилению пролиферации и дифференцировки гранулоцитов [14]. При этом уровень адипонектина – гормона с регуляторной и противовоспалительной активностью – с увеличением веса снижается, что является фактором, поддерживающим развитие и течение хронического неспецифического воспаления [15]. С другой стороны, высвобождающиеся при гипертрофии адипоцитов хемоаттрактантные протеины способствуют привлечению в жировую

ткань и накоплению в ней большого количества клеточных элементов, в первую очередь моноцитов и макрофагов, что также является важным патогенетическим звеном хронического воспалительного процесса. Классически активируемые М1-макрофаги экспрессируют CD11c и вырабатывают большое количество провоспалительных цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-6, трансформирующий фактор роста 10, ФНО- α и др.), что обуславливает изменение иммунного ответа – активацию Т- и В-лимфоцитов, соотношения провоспалительных и противовоспалительных Т-клеток [16].

Важно отметить, что хроническое воспаление на фоне ожирения не рассматривается в качестве самостоятельного диагноза и не имеет четких диагностических критериев. Тем не менее такое воспаление обладает рядом специфических характеристик: оно является метаболическим, так как индуцируется преимущественно нутриентами и поражает метаболические ткани, ассоциировано с умеренной гиперэкспрессией провоспалительных медиаторов, поэтому часто характеризуется как латентное (подострое, низкоуровневое). Кроме того, длительное вялотекущее воспаление приводит к изменению структуры метаболических тканей, связанному с ее инфильтрацией иммунными клетками. Наконец, воспаление на фоне ожирения является хроническим и не имеет спонтанного разрешения, поскольку воспалительные реакции в жировой ткани и иммунной системе взаимосвязаны и поддерживают друг друга [13]. Результаты недавних исследований демонстрируют, что хроническое воспаление на фоне ожирения может формироваться и в детском возрасте, а также быть ранним предиктором развития метаболического синдрома [17].

Таким образом, патологическая прибавка в весе у пациентов с ожирением способствует формированию хронического воспалительного процесса, триггерами которого являются клеточная гипоксия, механический стресс адипоцитов, а также избыточное содержание свободных жирных кислот и липополисахаридов. Следствием метавоспаления является грубое ремоделирование жировой ткани с формированием участков фиброза, избыточным отложением компонентов внеклеточного матрикса и нарушением работы внутренних органов, что в последующем становится основной причиной развития хронических неинфекционных заболеваний.

Влияние ожирения на функции иммунной системы

Иммунная система человека реализует свои функции двумя основными путями: через механизмы врожденного иммунитета, представляющего первую линию защиты в ответ на повреждение или проникновение патогена, а также через механизмы адаптивного иммунного ответа, обеспечивающего формирование иммуннологической памяти после первичного контакта с антигеном. Эти механизмы функционируют в тесном взаимодействии друг с другом, и лишь сложная координация врожденных и адаптивных иммунных реакций (от надлежащей инициации активации до



своевременного разрешения воспалительного процесса) обеспечивает эффективную работу иммунной системы [18]. В условиях метаболических нарушений на фоне ожирения возникает дисфункция иммунного ответа, связанная с изменением архитектуры и целостности лимфоидной ткани, сдвигами в популяциях лейкоцитов и формировании воспалительного фенотипа, а также сопровождающаяся нарушением защиты от патогенов [2].

Архитектура и функция лимфоидной ткани

Физиологическая дисфункция, связанная с патологической прибавкой веса, приводит к эктопическому накоплению липидов в нежировых тканях, в том числе в тканях иммунной системы – в костном мозге и тимусе [19]. С учетом критической необходимости в целостности архитектуры иммунной ткани для образования и созревания иммунокомпетентных клеток увеличение содержания жира в первичных лимфоидных органах не может не сказаться на функциональной активности иммунной системы. Так, в исследованиях на анималистических моделях продемонстрировано, что ожирение приводит к изменению распределения популяций лейкоцитов в лимфоидной ткани, активности лимфоцитов и общей иммунной защиты, а диета с высоким содержанием жиров увеличивает экспрессию воспалительного гена мезенхимальных стволовых клеток костного мозга и изменяет соотношение предшественников лейкоцитов в сторону уменьшения лимфоидных [20]. Интересно, что содержание жира в костном мозге может коррелировать с различными параметрами, характерными для ожирения и метаболического синдрома. Например, в одном из исследований у пациентов с ожирением выявлена прямая корреляция спинномозгового жира с сывороточными триглицеридами и обратная – с уровнем плазматического холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [21]. Аналогичные изменения лимфоидной ткани наблюдаются при ожирении и в тимусе.

Стоит отметить, что накопление жировой ткани в лимфоидных органах не новое явление. Как известно, этот процесс происходит при физиологическом старении организма. Однако такие изменения отрицательно сказываются на иммунитете пожилых людей [22]. При этом ограничение калорийности рациона препятствует этому процессу и сопровождается более высокими показателями иммунитета и увеличением продолжительности жизни экспериментальных животных [23]. Следовательно, ожирение способствует преждевременному старению иммунной системы.

Активация лейкоцитов и координация иммунного ответа

Еще одним важным элементом, нарушающим иммунную функцию при ожирении, является взаимодействие лейкоцитов с системными маркерами хронического воспаления, инсулинорезистентности и метаболического синдрома. В исследованиях выявлена возрастающая роль в модуляции иммунитета ЛПВП, поскольку он обладает различными противо-

воспалительными и иммунорегуляторными свойствами [24]. Кроме того, ЛПВП может выступать в роли акцептора лейкоцитарного холестерина через АТФ-связывающий кассетный транспортер А1 и G1, способный оказывать влияние на активность и пролиферативную способность лейкоцитов. Низкий уровень ЛПВП в плазме также обуславливает избыточное накопление клеточного холестерина, приводя к усилению реакции на пролиферативные сигналы, в то время как повышенные уровни ЛПВП могут подавлять пролиферацию костномозговых гемопоэтических клеток и миелоидных предшественников [25].

Профили лейкоцитов в периферической крови и жировой ткани

Помимо влияния на тканевую архитектуру иммунной системы и развитие лейкоцитов ожирение приводит к изменению распределения субпопуляций лейкоцитов, их воспалительных фенотипов и даже общего числа лейкоцитов [19]. Повышение их количества может использоваться в качестве маркера воспаления и активации лейкоцитов. Так, согласно японским критериям, повышенное количество лейкоцитов у пациентов с ожирением служит положительным предиктором развития метаболического синдрома [2]. При этом долгосрочная умеренная потеря веса приводит к снижению количества лейкоцитов и маркеров воспаления в сыворотке крови, в частности ИЛ-1 и ИЛ-6 [26]. В одном из исследований метаболизма, образа жизни и питания в когорте почти из 25 тыс. здоровых молодых мужчин количество лейкоцитов оказалось независимым фактором риска развития сахарного диабета 2 типа с увеличением заболеваемости на 7,6% на каждые 1000 клеток/мм³ [27].

Ожирение приводит к изменению соотношения субпопуляций лейкоцитов, что имеет последствия как в отношении прогрессирования хронических заболеваний, так и в отношении нарушения иммунных реакций. Так, макрофаги, рекрутированные в жировую ткань в дебюте ожирения, являются крайне провоспалительными, классически активированными M1-клетками. Напротив, резидентные макрофаги в тощей жировой ткани обычно являются альтернативно активированными, противовоспалительными M2-макрофагами [28]. В жировой ткани при ожирении также обнаруживается повышенная T-клеточная инфильтрация, и некоторые работы свидетельствуют о том, что эти лимфоциты могут активироваться в ответ на уникальные антигены, образующиеся при высоком содержании жиров в рационе. Кроме того, в этой ткани определяется более высокий уровень провоспалительных TH1-клеток при сниженном количестве противовоспалительных регуляторных T-клеток, что обуславливает более выраженные нарушения чувствительности к инсулину [29].

У пациентов с ожирением на фоне хронического воспалительного процесса в жировой ткани лейкоциты крови часто находятся в исходно активированном провоспалительном состоянии. Периферические



моноклеары демонстрируют более высокую активацию ядерного фактора κB (NF- κB), а также повышенный уровень мРНК по сравнению со здоровыми лицами [30]. У пациентов с избыточной массой тела также выявляется повышенная экспрессия генов-мишеней NF- κB , таких как фактор ингибирования миграции, ИЛ-6, ФНО- α и матриксная металлопротеиназа 9. Показано, что у лиц с патологическим ожирением в периферической крови уровень CD4^+ Т-клеток вдвое выше, чем у лиц с нормальным весом, при этом повышено количество ТН2- и Трег-клеток, а общее количество CD4^+ Т-лимфоцитов положительно коррелирует с уровнем инсулина натощак, ИЛ-7 и хемокинами [31]. В отличие от предыдущих результатов полученные результаты демонстрируют противовоспалительную направленность иммунного ответа у пациентов с патологическим ожирением, что может свидетельствовать о различных путях активации иммунного ответа в зависимости от степени ожирения и требует дополнительного изучения.

Роль инсулина и инсулинорезистентности в регуляции иммунного ответа

Дополнительными параметрами, ассоциированными с метаболическим синдромом и оказывающими иммуномодулирующее воздействие, являются повышенный уровень глюкозы в крови и инсулинорезистентность.

Инсулин – жизненно важный гормон, контролирующей усвоение глюкозы, необходимой для реализации всех клеточных процессов, в том числе для обеспечения метаболических потребностей и функций клеток иммунной системы.

Рецепторы связывания инсулина, включая рецептор инсулина (InsR) и рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R), экспрессируются на поверхности клеток как врожденного (моноциты, макрофаги, нейтрофилы, натуральные киллеры (NK) и дендритные клетки), так и адаптивного (Т- и В-лимфоциты) иммунитета на различных стадиях активации [32]. В то время как покоящиеся Т-клетки имеют низкие энергетические потребности, активация Т-лимфоцитов приводит к усилению экспрессии инсулинового рецептора и потреблению глюкозы переносчиком глюкозы 1 типа.

Связывание инсулина с инсулиновыми рецепторами способствует поглощению глюкозы, ее накоплению в виде гликогена и липидов, а также его биосинтетическому использованию. Важно отметить, что передача сигналов от InsR/IGF-1R клеткам-мишеням представляет собой сложный молекулярный и биохимический процесс, в который вовлечено множество клеток и биологически активных медиаторов, обеспечивающих метаболические реакции. В то же время эти сигнальные каскады контролируют различные эпигенетические и иммунные функции (экспрессию паттерн-распознающего рецептора, аутофагию) и метаболические программы в иммунных клетках (гликолиз, пентозофосфатный путь, окислительное фосфо-

рирование и глутаминолиз) [33]. А поскольку на эти процессы влияет множество факторов, в частности доступность питательных веществ, ростовые факторы и сигналы стресса, их потенцирование инсулиновой сигнализацией служит для соединения энергетических потребностей с функцией иммунных клеток, лежащего в основе всего иммунометаболизма [34].

В настоящее время хорошо описаны механизмы влияния инсулина на клетки врожденного иммунитета. Так, в нескольких исследованиях продемонстрировано, что воздействие инсулина на мышинные макрофаги и человеческие моноциты потенцирует опосредованную липополисахаридами продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α), и это подтверждает необходимость сигналов инсулина для провоспалительной поляризации иммунного ответа [35, 36]. Активация инсулинового рецептора приводит к усилению функции нейтрофилов (продукция цитокинов, хемотаксис и дегрануляция) и задержке их апоптоза, играет важную роль в созревании и активации дендритных клеток, а также в созревании, активации и формировании цитотоксичности NK-клеток, что положительно сказывается на распознавании инфекционных патогенов и реализации противоинфекционной защиты [32].

Не менее значимое воздействие оказывает инсулин и активация его рецепторов на клетки адаптивного иммунитета, в первую очередь на Т-лимфоциты. Добавление инсулина к культивируемым *in vitro* Т-клеткам способствовало увеличению продукции ИЛ-2 и хемотаксической активности, что сопровождалось повышенным усвоением питательных веществ и гликолитическим перепрограммированием, необходимым для оптимального функционирования Т-эффекторов. Напротив, Т-клетки, лишенные экспрессии инсулинового рецептора, демонстрировали нарушенный гликолитический и митохондриальный метаболизм, а также снижение продукции интерферона γ [37]. В исследованиях продемонстрирована как противовоспалительная (способность регулировать дифференцировку Th17/Treg), так и провоспалительная (поляризация наивных CD4^+ Т-клеток в сторону Th17) роль инсулина в зависимости от стадии дифференцировки наивных Т-клеток, на которой воспринимаются сигналы IGF-1, его типа и количества лигандов, а также от субпопуляций предварительно активированных/дифференцированных Т-клеток [38].

Таким образом, инсулин играет решающую роль в регуляции как врожденных, так и адаптивных функций иммунных клеток за счет тонкой настройки их внутреннего метаболического программирования. Однако наличие инсулинорезистентности на фоне метаболического синдрома подавляет передачу сигналов инсулина, что приводит к недостаточной активации Т-клеток в ответ на патоген [39]. Более того, поскольку на поверхности иммуокомпетентных клеток представлен рецептор к инсулину, который в исследованиях доказал способность усиливать



противовоспалительную дифференцировку ТН2-лимфоцитов, формирующаяся при ожирении инсулинорезистентность может ингибировать опосредованное Т-клетками разрешение воспаления. И напротив, избыточное потребление глюкозы может приводить к развитию гиперактивного иммунного ответа, характерного для онкологических и аутоиммунных заболеваний [32]. Следовательно, изменение регуляции передачи сигналов инсулина при ожирении в условиях инсулинорезистентности нарушает реализацию адекватного иммунного ответа и может принимать участие в развитии различных иммуно-опосредованных патологических состояний.

Влияние ожирения на иммунитет и защиту от патогенов

Одним из главных парадоксов иммунного реагирования при ожирении является то, что, несмотря на повышенное количество и высокую активность лейкоцитов, ожирение сопровождается нарушением функций иммунной защиты, в первую очередь противoinфекционной и противоопухолевой. Ранее мы рассмотрели иммунные механизмы, лежащие в основе нарушения Т-клеточного надзора, снижения тимопоэза, изменения соотношения популяций иммунокомпетентных клеток и ограничение разнообразия рецепторов Т-клеток.

Одним из первых подтверждений клинического значения иммунной дисфункции при ожирении стали опыты на животных, в которых у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, и у мышей с морбидным ожирением отмечалось увеличение смертности в ответ на индуцированный *Staphylococcus aureus* сепсис [40]. Последующие эпидемиологические исследования подтвердили, что люди с ожирением подвержены большему риску внутрибольничных инфекций, особенно после оперативных вмешательств [41]. Доказано, что ожирение является фактором риска тяжелого течения и смерти от гриппа. При этом пациенты с ожирением вырабатывают антитела после перенесенной инфекции или вакцинации, однако уровень их повторного заражения вдвое выше, чем в группе лиц со здоровым весом, что связано с более узким спектром и низким титром вырабатываемых нейтрализующих антител [42].

Похожая картина складывается и в отношении новой коронавирусной инфекции, вызвавшей глобальную пандемию. Установлено, что наличие ожирения у пациентов с COVID-19 является фактором риска тяжелого течения острого респираторного синдрома, вызванного SARS-CoV-2, госпитализации и смерти [7]. Более того, эффективность вакцинации против COVID-19 у лиц с ожирением оказалась значительно ниже, чем у лиц с нормальной массой тела. Так, в одном из крупных исследований, проведенном в Шотландии и включавшем 3,6 млн человек, было продемонстрировано, что вакцинированные с тяжелым ожирением (индекс массы тела (ИМТ) > 40 кг/м²) на 76% чаще подвергались риску госпитализации или

смерти от COVID-19 (скорректированное соотношение 1,76 при 95%-ном доверительном интервале 1,60–1,94). Из них 55% имели не поддающиеся определению титры нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 через шесть месяцев после второй дозы вакцины по сравнению с 12% лиц с нормальным ИМТ (p=0,0003). Результаты исследования свидетельствуют не только о нарушении формирования поствакцинального гуморального иммунитета у лиц с ожирением, но и о его ускоренном ослаблении, что может иметь значение при решении вопроса о вакцинации [43].

Кроме того, серьезной медицинской и социальной проблемой становится ассоциация ожирения с повышенным риском развития различных видов рака, более того – с худшим прогнозом заболевания, повышенным риском метастазирования, рецидивов и смерти [44]. В качестве основных причин такой взаимосвязи рассматривают иммунометаболические аспекты ожирения, в частности влияние лептина на противоопухолевый иммунитет [6, 44], обусловленную ожирением инволюцию тимуса, приводящую к снижению иммунологического надзора [45], и формирование индуцированного ожирением иммунного микроокружения опухоли с развитием первичного злокачественного новообразования [12].

Нарушение липидного метаболизма на фоне избыточной массы тела, аномальная экспрессия генов не только влияют на развитие и течение опухолевого процесса, но также способствуют формированию резистентности к противораковой терапии. Иммунотерапия опухолей, направленная на стимулирование противоопухолевого иммунного ответа, значительно улучшила результаты лечения пациентов с различными новообразованиями. Однако перепрограммирование метаболизма липидов в опухолевых или иммунных клетках, проникающих в микроокружение опухоли, может влиять на противоопухолевый иммунитет и индуцировать уклонение опухолевых клеток от иммунной защиты [46]. В то же время описан парадоксальный положительный эффект ожирения при применении checkpoint-ингибиторов в терапии злокачественных новообразований, в частности при раке молочной железы, механизмы которого в настоящее время активно изучаются [47].

Таким образом, описанные механизмы нарушения иммунометаболизма при ожирении имеют реальное выражение в развитии у пациентов различных патологических состояний, обусловленных формированием иммунной дисфункции.

Заключение

Представленные в настоящем обзоре данные свидетельствуют о том, что иммунологические и метаболические механизмы неразрывно связаны. Ожирение является не только ключевым фактором риска развития метаболического синдрома, инсулинорезистентности и метавоспаления, но и фактором снижения иммунологической защиты против инфекционных патогенов, опухолевой агрессии, а также против развития раз-



личных патологических состояний, связанных с нарушением иммунных функций.

Несмотря на результаты многочисленных исследований, не все механизмы этих связей до конца изучены. Необходимо проведение фундаментальных научных исследований, которые помогут понять, какие именно аспекты иммунитета нарушены у лиц с ожирением, какие факторы способствуют снижению иммунной защиты, наконец, на какие метаболические пути и средства контроля следует ориентироваться, чтобы улучшить течение воспалительных заболеваний, связанных с ожирением, без ослабления иммунитета хозяина против инфекционных патогенов и опухолевых клеток [48]. Кроме того, требуется особое вни-

мание к способам борьбы с инфекцией в этой группе риска, учитывая, что пациенты с ожирением могут не развивать оптимального ответа на противомикробные препараты, вакцинацию и иммунотерапию. Серьезные надежды возлагаются на исследования, связанные с иммунометаболизмом, с точки зрения возможностей разработки лечебного образа жизни, диетических вмешательств и фармацевтических методов терапии.

Ожирением страдают миллионы людей во всем мире, и более глубокое понимание ассоциированных с ним физиологических нарушений является ключевой задачей общественного здравоохранения, а значит, целью новых научных исследований. 🍌

Литература

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19,2 million participants. *Lancet*. 2016; 387 (10026): 1377–1396.
2. Andersen C.J., Murphy K.E., Fernandez M.L. Impact of obesity and metabolic syndrome on immunity. *Adv. Nutr.* 2016; 7 (1): 66–75.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population based measurement studies in 128,9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017; 390 (10113): 2627–2642.
4. Драпкина О.М., Елиашевич С.О., Шепель Р.Н. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2016; 6 (134): 73–79.
5. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. *Ожирение и метаболизм*. 2020; 17 (1): 48–55.
6. Cable J., Rathmell J.C., Pearce E.L., et al. Immunometabolism at the crossroads of obesity and cancer—a Keystone Symposia report. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2023; 1523 (1): 38–50.
7. Jaisinghani P., Kumar R. Obesity and Viral Infections. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2023; 52 (2): 393–402.
8. Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (17): 1625–1638.
9. Мигачева Н.Б., Скворцова О.В., Михайлова Е.Г., Ракчеева Д.А. Аллергия и ожирение у детей: есть ли связь? *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 3 (66): 17–26.
10. Alexaki V.I. The impact of obesity on microglial function: immune, metabolic and endocrine perspectives. *Cells*. 2021; 10 (7): 1584.
11. Matarese G. The link between obesity and autoimmunity. *Science*. 2023; 379 (6639): 1298–1300.
12. Yang J., He J., Feng Y., Xiang M. Obesity contributes to hepatocellular carcinoma development via immunosuppressive microenvironment remodeling. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1166440.
13. Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2019; 16 (4): 3–17.
14. Gregor M.F., Hotamisligil G.S. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu. Rev. Immunol.* 2011; 29: 415–445.
15. Gao M., Cui D., Xie J. The role of adiponectin for immune cell function in metabolic diseases. *Diabetes Obes. Metab.* 2023.
16. McLaughlin T., Ackerman S.E., Shen L., Engleman E. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. *J. Clin. Invest.* 2017; 127 (1): 5–13.
17. Nicoară D.M., Munteanu A.I., Scutca A.C., et al. Assessing the relationship between systemic immune-inflammation index and metabolic syndrome in children with obesity. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (9): 8414.
18. Iwasaki A., Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science*. 2010; 327 (5963): 291–295.
19. Kanneganti T.D., Dixit V.D. Immunological complications of obesity. *Nat. Immunol.* 2012; 13 (8): 707–712.
20. Morrison S.J., Scadden D.T. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature*. 2014; 505 (7483): 327–334.
21. Bredella M.A., Gill C.M., Gerweck A.V., et al. Ectopic and serum lipid levels are positively associated with bone marrow fat in obesity. *Radiology*. 2013; 269 (2): 534–541.
22. Castelo-Branco C., Soveral I. The immune system and aging: a review. *Gynecol. Endocrinol.* 2014; 30 (1): 16–22.
23. Colman R.J., Beasley T.M., Kemnitz J.W., et al. Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys. *Nat. Commun.* 2014; 5: 3557.
24. Feingold K.R., Grunfeld C. The role of HDL in innate immunity. *J. Lipid Res.* 2011; 52 (1): 1–3.
25. Yvan-Charvet L., Pagler T., Gautier E.L., et al. ATP-binding cassette transporters and HDL suppress hematopoietic stem cell proliferation. *Science*. 2010; 328 (5986): 1689–1693.
26. Chae J.S., Paik J.K., Kang R., et al. Mild weight loss reduces inflammatory cytokines, leukocyte count, and oxidative stress in overweight and moderately obese participants treated for 3 years with dietary modification. *Nutr. Res.* 2013; 33 (3): 195–203.



27. Twig G., Afek A., Shamiss A., et al. White blood cells count and incidence of type 2 diabetes in young men. *Diabetes Care*. 2013; 36 (2): 276–282.
28. Chavakis T., Alexaki V.I., Ferrante Jr. A.W. Macrophage function in adipose tissue homeostasis and metabolic inflammation. *Nat. Immunol.* 2023; 24 (5): 757–766.
29. Ghazarian M., Luck H., Revelo X.S., et al. Immunopathology of adipose tissue during metabolic syndrome. *Turk. Patoloji. Derg.* 2015; 31 (Suppl. 1): 172–180.
30. Ghanim H., Aljada A., Hofmeyer D., et al. Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state. *Circulation*. 2004; 110 (12): 1564–1571.
31. Van der Weerd K., Dik W.A., Schrijver B., et al. Morbidly obese human subjects have increased peripheral blood CD4+ T cells with skewing toward a Treg- and Th2-dominated phenotype. *Diabetes*. 2012; 61 (2): 401–408.
32. Makhijani P., Basso P.J., Chan Y.T., et al. Regulation of the immune system by the insulin receptor in health and disease. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023; 14: 1128622.
33. Powell J.D., Pollizzi K.N., Heikamp E.B., Horton M.R. Regulation of immune responses by mTOR. *Annu. Rev. Immunol.* 2012; 30: 39–68.
34. Guerau-de-Arellano M., Piedra-Quintero Z.L., Tschlis P.N. Akt isoforms in the immune system. *Front. Immunol.* 2022; 13: 990874.
35. Tessaro F.H.G., Ayala T.S., Nolasco E.L., et al. Insulin influences LPS-induced TNF- α and IL-6 release through distinct pathways in mouse macrophages from different compartments. *Cell. Physiol. Biochem*. 2017; 42 (5): 2093–2104.
36. Ratter J.M., van Heck J.I.P., Rooijackers H.M.M., et al. Insulin acutely activates metabolism of primary human monocytes and promotes a proinflammatory phenotype. *J. Leukoc Biol.* 2021; 110 (5): 885–891.
37. Tsai S., Clemente-Casares X., Zhou A.C., et al. Insulin receptor-mediated stimulation boosts T cell immunity during inflammation and infection. *Cell. Metab.* 2018. 28 (6): 922–934.e4.
38. Miyagawa I., Nakayama S., Nakano K., et al. Induction of regulatory T cells and its regulation with insulin-like growth factor/insulin-like growth factor binding protein-4 by human mesenchymal stem cells. *J. Immunol.* 2017; 199 (5): 1616–1625.
39. Maciver N.J., Jacobs S.R., Wieman H.L., et al. Glucose metabolism in lymphocytes is a regulated process with significant effects on immune cell function and survival. *J. Leukoc Biol.* 2008; 84 (4): 949–957.
40. Strandberg L., Verdrengh M., Enge M., et al. Mice chronically fed high-fat diet have increased mortality and disturbed immune response in sepsis. *PLoS One*. 2009; 4 (10): e7605.
41. Milner J.J., Beck M.A. The impact of obesity on the immune response to infection. *Proc. Nutr. Soc.* 2012; 71 (2): 298–306.
42. Abd Alhadi M., Friedman L.M., Karlsson E.A., et al. Obesity is associated with an impaired baseline repertoire of anti-influenza virus antibodies. *Microbiol. Spectr.* 2023; 11 (3): e0001023.
43. Van der Klaauw A.A., Horner E.C., Pereyra-Gerber P., et al. Accelerated waning of the humoral response to COVID-19 vaccines in obesity. *Nat. Med.* 2023; 29 (5): 1146–1154.
44. Ayed K., Nabi L., Akrouf R., et al. Obesity and cancer: focus on leptin. *Mol. Biol. Rep.* 2023; 50 (7): 6177–6189.
45. Lagou M.K., Karagiannis G.S. Obesity-induced thymic involution and cancer risk. *Semin. Cancer Biol.* 2023; 93: 3–19.
46. Wang Y., Guo Z., Isah A.D., et al. Lipid metabolism and tumor immunotherapy. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2023; 11: 1187989.
47. Naik A., Monjzab A.M., Decock J. The obesity paradox in cancer, tumor immunology, and immunotherapy: potential therapeutic implications in triple negative breast cancer. *Front. Immunol.* 2019; 10 (1940): 1–12.
48. Caslin H.L., Hasty A.H. Extrinsic and intrinsic immunometabolism converge: perspectives on future research and therapeutic development for obesity. *Curr. Obes. Rep.* 2019; 8 (3): 210–219.

Paradoxes of the Immune Response in Obesity

N.B. Migacheva, MD, PhD¹, O.V. Skvortsova^{2,3}, T.I. Kaganova, MD, PhD, Prof.¹, A.S. Ginzburg¹

¹ Samara State Medical University

² Samara Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Ivanova

Contact person: Natalya B. Migacheva, nbmigacheva@gmail.com

Obesity is associated with metabolic disorders that cause dysfunction of various tissues and the development of metabolic syndrome, pathological insulin resistance and chronic non-infectious diseases (type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, non-alcoholic fatty liver disease). In recent decades, sufficient amount of data has accumulated that, on the background of the formation of the abnormal metabolic environment, obesity leads to the paradoxical change in the immune response. At the same time, on the one hand, in obese patients, the immune response is activated with the formation of chronic systemic inflammation, on the other – the decrease in protection against infectious diseases, neoplastic processes, and the development of allergies, neurodegenerative processes and autoimmunity. The purpose of this review is to analyze the modern scientific literature and summarize information about the mechanisms of possible connection between immune response disorders and obesity, as well as the role of these changes in the development of various diseases and pathological conditions.

Key words: obesity, immunity, immune response, inflammation