

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АДИПОЦИТОВ И В-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЧЕЛОВЕКА

Обзор

© 2023 Е.М. Стасевич¹, Э.А. Жеремян¹, Д.В. Купраш¹, А.М. Шварц^{1,2*}

¹ Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН,
119991 Москва, Россия; электронная почта: shvarec@yandex.ru

² Московский физико-технический институт, 141701 Московская область, Долгопрудный, Россия

Поступила в редакцию 20.12.2022

После доработки 25.01.2023

Принята к публикации 02.02.2023

Заболевания, связанные с нарушением углеводного и жирового обмена, широко распространены в современном мире. Значительную роль в патогенезе таких заболеваний играет взаимодействие основных клеток жировой ткани — адипоцитов — и клеток иммунной системы. Долговременное повышение уровня глюкозы и жирных кислот приводит к гипертрофии адипоцитов и повышению экспрессии данными клетками провоспалительных цитокинов и адипокинов. В результате находящиеся в ткани иммунные клетки приобретают провоспалительный фенотип, а также происходит привлечение новых лейкоцитов. Воспаление жировой ткани приводит к формированию инсулинорезистентности и стимулирует образование атеросклеротических бляшек и развитие аутоиммунных процессов. Новые исследования показывают, что существенную роль в регуляции воспаления жировой ткани играют разные группы В-лимфоцитов. Снижение числа лимфоцитов типа В2 может подавить развитие ряда метаболических заболеваний, тогда как снижение числа регуляторных В-лимфоцитов и лимфоцитов типа В1 ассоциировано с усилением патологии. Недавние исследования показали, что адипоциты способны влиять на активность В-лимфоцитов как напрямую, так и через изменение активности других иммунных клеток. Эти данные позволяют лучше понять молекулярные механизмы формирования патологий человека, связанных с нарушением углеводного и липидного обмена, таких как сахарный диабет 2 типа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: В-лимфоциты, В1-лимфоциты, В2-лимфоциты, регуляторные В-лимфоциты, адипоциты, адипокины, сахарный диабет.

DOI: 10.31857/S0320972523020124, EDN: QHEGRY

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, иммунная система человека необходима не только для устранения патогенов, но и для поддержания нормального функционирования тканей. При нарушении работы тканей и органов происходит развитие стерильного воспаления, которое обусловлено взаимодействием иммунной системы и клеток данных органов [1]. Нарушение углеводного и жирового обмена приводит к изменению активности адипоцитов и их вовлечению в воспалительные процессы. В условиях патологии адипоциты выделяют це-

лый ряд провоспалительных цитокинов, адипокинов и ростовых факторов, а также поверхностных ко-стимуляторных молекул, способных воздействовать на различные иммунные клетки, в том числе В-лимфоциты и Т-лимфоциты (рисунок) [2, 3]. Часть адипоцитов погибает, высвобождая сигнальные молекулы, свидетельствующие о повреждении тканей, а также аутоантигены. Данные аутоантигены могут быть причиной образования В-лимфоцитами аутоантител, усиливающих патологические процессы в жировой ткани (ЖТ). С другой стороны, помимо образования аутоантител и поддержания воспаления, для В-лимфоцитов показана способность подавлять воспалительные процессы и участвовать в нормализации функций адипоцитов. В данном обзоре будут описаны разные типы В-лимфоцитов и сигнальные молекулы адипоцитов, участвующих

Принятые сокращения: ЖТ — жировая ткань; Врег — регуляторные В-лимфоциты; IL — интерлейкин; TNF — фактор некроза опухоли.

* Адресат для корреспонденции.

во взаимодействии этих клеток с В-лимфоцитами, а также обсуждена возможная роль описанных молекул в развитии метаболических заболеваний.

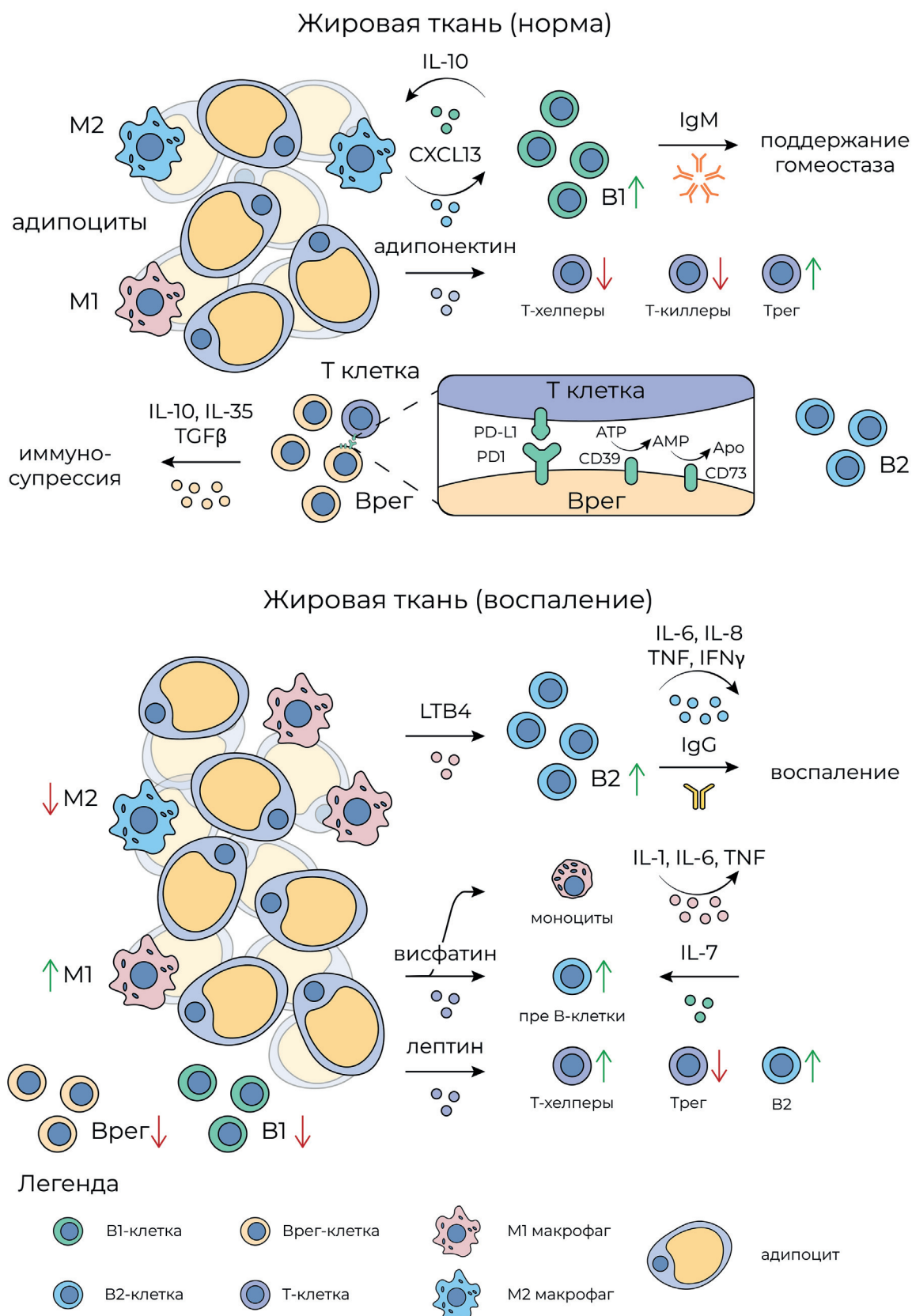
ТИПЫ В-ЛИМФОЦИТОВ И ИХ РОЛЬ В ПОДДЕРЖАНИИ ВОСПАЛЕНИЯ ЖТ

Известно, что В-лимфоциты играют центральную роль в образовании различных типов антител. Также в последнее время была обнаружена важная роль В-лимфоцитов в регуляции воспалительных процессов. В зависимости от спектра синтезируемых антител и вырабатываемых цитокинов В-лимфоциты делятся на несколько функциональных групп. Находящиеся в ЖТ В-лимфоциты относятся к трём основным функциональным группам: лимфоциты типа В1, В2 и регуляторные В-лимфоциты (Врег) [2].

Лимфоциты В1. Лимфоциты типа В1 образуются в эмбриональной печени и костном мозге взрослых людей и накапливаются в плевре и брюшной полости [4]. Данные клетки привлекаются в ткани преимущественно с помощью хемокина CXCL13 [5]. Образование хемокина CXCL13 обеспечивают макрофаги с поляризацией М2 [6], которые характерны для нормальной ЖТ [7]. В связи с этим для нормальной ЖТ характерен высокий уровень лимфоцитов В1. При этом сами лимфоциты В1 способствуют поляризации макрофагов по типу М2 с помощью интерлейкина-10 (IL-10) [8], что поддерживает гомеостаз в ткани. Однако при нарушениях углеводного и жирового обмена происходит снижение числа как макрофагов М2, так и В1-клеток в ЖТ. Этот процесс сопровождается повышением числа макрофагов, поляризованных по типу М1, и В2-лимфоцитов, развитием воспаления и нарушением толерантности к глюкозе [7]. Показано, что у мышей, несущих мутацию гена *Id3*, наблюдается повышение количества клеток В1. В условиях диет-индуцированного ожирения у таких особей слабее выражено воспаление ЖТ, снижен уровень провоспалительных цитокинов и наблюдается изменение толерантности к глюкозе по сравнению с мышами дикого типа [9]. Противовоспалительное действие лимфоцитов В1 во многом обусловлено образованием данными клетками низкоспецифичных антител класса IgM. Было показано, что В1, не вырабатывающие антитела, не способны нормализовать толерантность к глюкозе при воспалении ЖТ. Считается, что низкоспецифичные антитела IgM связывают компоненты разрушенных клеток, предотвращая развитие воспаления [10]. В случаях развития атероскле-

роза, связанного с высококалорийной диетой, была показана важная роль рецептора хемокинов CCR6 для привлечения В1-клеток в области воспаления периваскулярной ЖТ. Вырабатываемые этими клетками антитела IgM защищают сосуды от развития атеросклероза [11].

Лимфоциты В2. Наиболее распространённые в организме В-клетки относятся к типу В2. Данные клетки образуются в костном мозге и распределяются по вторичным лимфоидным органам, таким как лимфатические узлы и селезёнка. В2-Лимфоциты способны образовывать антитела разных классов, в том числе IgG. При активации клетки типа В2 превращаются в клетки памяти или плазматические клетки. Привлечение В2-клеток в ЖТ осуществляется с помощью лейкотриена В4 (LTB4) [12], который производится макрофагами, поляризованными по типу М1 [13]. При этом показано, что М1-макрофаги стимулируют развитие воспаления, нарушение толерантности к глюкозе и инсулинорезистентность [2, 14]. На данный момент известно два основных механизма поддержания воспаления клетками В2. В2-Лимфоциты выделяют провоспалительные цитокины интерлейкин-6 и интерлейкин-8 (IL-6, IL-8), интерферон гамма (IFN γ) и фактор некроза опухоли (TNF) [14, 15]. Ранее было показано, что данные цитокины способствуют созданию провоспалительного микроокружения. Так, в модели системной красной волчанки образование В-клетками IL-6 необходимо для генерации «аутоиммунных герминальных центров», что способствует развитию патологии [16]. Для IL-6 также показана способность непосредственно влиять на метаболические процессы. Так, с одной стороны, IL-6 способствует выходу жирных кислот из адипоцитов, провоцирует гибель бета-клеток поджелудочной железы, а также подавляет активность инсулинового рецептора за счёт повышения уровня активного супрессора цитокинового сигнала SOCS3. С другой стороны, IL-6 может стимулировать экспрессию в адипоцитах транспортера глюкозы GLUT4 и адаптора рецептора инсулина IRS-1, а также активировать секрецию адипоцитами лептина, который опосредованно стимулирует синтез инсулина [17, 18]. Кроме того, В2-лимфоциты могут вырабатывать специфические аутоантитела типа IgG на антигены разрушающихся клеток организма, что может привести к усилению воспаления. Так, например, у людей с сахарным диабетом 2 типа часто обнаруживают аутоантитела к глиальному фибриллярному кислому белку, декарбоксилазе глутаминовой кислоты и тирозин-протеиновой фосфатазе рецепторного типа [19–21].



Взаимодействие B1-, B2-, В-регуляторных клеток и Т-клеток с адипоцитами в норме и при воспалении. Зелёная стрелка вверх означает увеличение числа определённой популяции клеток, красная стрелка вниз означает уменьшение числа определённой популяции клеток. Отдельно выделено взаимодействие Т-клеток и Врег-клеток в норме (чёрный прямоугольник). Происходит взаимодействие с PD-L1 через рецептор PD1, CD39 и CD73, образующие из АТФ внеклеточный аденозин. В нижней части рисунка изображена легенда: B1- (зелёный), B2- (голубой), Врег- (жёлтый), Т-клетки (фиолетовый), M1 (розовый) и M2 (голубой) макрофаги, адипоциты (фиолетовый)

Врег-клетки. У млекопитающих были обнаружены популяции В-лимфоцитов, сходные по функциям с регуляторными Т-клетками. Врег являются относительно слабоизученным типом В-клеток. Данные клетки не имеют индивидуального пути развития, они могут развиваться из клеток В1 и В2. Врег-клетки выделяют целый ряд иммуносупрессивных цитокинов — IL-10, IL-35 и трансформирующий фактор роста бета (TGF β) [22–26]. Выделяемые Врег-клетками цитокины оказывают ингибирующее действие на широкий спектр иммунных клеток: на провоспалительные Т-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки [27]. При этом такие противовоспалительные цитокины стимулируют активность регуляторных Т-клеток [28]. Кроме того, Врег-клетки экспонируют на своей поверхности так называемые молекулы иммунологического чек-пойнта PD-L1 и ферменты CD39 и CD73, образующие из АТР внеклеточный аденозин, который обладает иммуносупрессивными функциями [29]. Известно, что образование Врег-клеток происходит под действием целого ряда факторов, таких как лиганды толл-подобных рецепторов 4 или 9, цитокины IL-6, IL-10, TGF β , IFN α и лиганд рецептора CD40. В ЖТ функциональная активность Врег-клеток поддерживается за счёт CXCL12 и свободных жирных кислот [30]. Врег-клетки ЖТ с фенотипом IgM⁺IgD⁺CD22⁺ защищают от инсулинорезистентности посредством продукции противовоспалительных цитокинов, в частности IL-10 [31]. Стоит отметить, что субпопуляция Врег-клеток ЖТ производит IL-10 конститутивно, не нуждаясь в дополнительных активационных сигналах, что отличает её от других резидентных субпопуляций Врег-клеток [30]. Nishimura et al. показали, что Врег-клетки ЖТ могут напрямую подавлять активность цитотоксических Т-лимфоцитов: их совместное культивирование *in vitro* приводило к снижению уровня экспрессии CD44 и IFN γ в Т-лимфоцитах, а добавление IL-10-нейтрализующих антител в культивационную среду снимало этот эффект [30]. В другой статье было показано, что Врег-клетки, индуцированные мезенхимальными стромальными клетками, полученными из ЖТ, оказались способны подавлять пролиферацию Т-лимфоцитов даже в присутствии IL-10-нейтрализующих антител [32]. Таким образом, Врег-клетки могут подавлять Т-клеточный компонент иммунитета за счёт различных механизмов.

Исследования на мышах показали, что высокожировая диета способствует снижению числа Врег-клеток в висцеральной ЖТ [33].

Тем не менее причины этого остаются не до конца ясны. Согласно одной из гипотез, из-за увеличения числа клеток, способствующих воспалению (в частности, Th1, Th17 и M1-поляризованных макрофагов), и их продуктов секреции (IFN γ , IL-6, IL-8 и др.), В-клетки с супрессивным потенциалом могут приобретать провоспалительный фенотип. В таком состоянии они могут подвергаться смене изотипа антител и вследствие этого продуцировать патогенные IgG-антитела наряду с хемокинами, рекрутирующими макрофаги, и макрофагальным воспалительным белком-2 (MIP-2), а также дополнительно активировать Т-клетки за счёт МНСI/II-взаимодействий. Таким образом, функциональная активность Врег-клеток может оказаться подавленной за счёт воспалительной обстановки, создаваемой другими иммунными клетками и самими В-клетками с провоспалительным фенотипом. Также существует мнение, что Врег-клетки могут обладать низкой выживаемостью в условиях липотоксичности и гипоксии, которая характерна для ЖТ при ожирении. Каждое из вышеупомянутых предположений нуждается в дополнительных исследованиях [34].

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ ВО ВЗАИМОДЕЙСТВИИ АДИПОЦИТОВ И В-ЛИМФОЦИТОВ

Адиipoциты являются одними из наиболее важных клеток, участвующих в углеводном и жировом обмене. Эти клетки способны передавать другим клеткам организма информацию о наличии дефицита или запаса калорий и о своей способности потреблять и выделять углеводы и липиды. Эту информацию адиipoциты передают в значительной степени с помощью специфических цитокинов — адиipoкинов. К этому классу молекул относятся лептин, адипонектин, висфатин, резистин, оментин и ряд менее изученных молекул. Данные цитокины участвуют в регуляции углеводного и жирового обмена другими клетками, влияют на активность центра голода в головном мозге и участвуют в регуляции размножения и воспаления [35]. Важная роль адиipoцитов в регуляции В-клеточного элемента иммунитета подтверждается тем фактом, что у мышей с кондиционным нокаутом рецептора воспаления CD40 в адиipoцитах наблюдается снижение уровня В-лимфоцитов [36]. В настоящее время описано прямое и опосредованное действие целого ряда адиipoкинов на В-лимфоциты. Кроме того, во взаимодей-

ствии адипоцитов и В-лимфоцитов участвуют и другие цитокины, такие как IL-6, TGF β и TNF [37].

Лептин. Лептин — это цитокин, который вырабатывается адипоцитами и энтероцитами тонкого кишечника при поступлении в организм из пищи питательных веществ. Данный цитокин стимулирует пролиферацию и активность как В-лимфоцитов, так и Т-лимфоцитов. Лептин стимулирует активность большинства провоспалительных типов Т-клеток, Т-хелперов типа 1, 17 и фолликулярных хелперов, а также подавляет активность регуляторных Т-клеток [3]. Смещение профиля экспрессируемых Т-клетками цитокинов в сторону провоспалительных способствует увеличению числа В2-лимфоцитов в ткани [2].

Описано действие лептина и непосредственно на В-лимфоциты, о чём свидетельствует наличие у данных клеток рецепторов к этому адипокину [38]. Известно, что у мышей с дефицитом лептина наблюдается сниженное количество В-лимфоцитов. При этом инъекция данного цитокина восстанавливает уровень лимфоцитов [39]. Показано, что лептин способствует выживанию и размножению В-лимфоцитов за счёт увеличения уровня экспрессии циклина D1 и противоапоптозного фактора Bcl-2 [40]. Интересно, что лептин стимулирует продукцию В-клетками как провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF), так и противовоспалительных (IL-10) [41]. Стоит отметить, что повышение синтеза В-лимфоцитами TNF под действием лептина связано с подавлением способности этих лимфоцитов образовывать антитела IgG [42].

Адипонектин. Адипонектин вырабатывается ЖТ и клетками плаценты в ответ на действие инсулина [43]. Экспрессия адипонектина обратно коррелирует с уровнем лептина и во многом оказывает противоположное воздействие на иммунные клетки [3]. Адипонектин подавляет пролиферацию провоспалительных Т-лимфоцитов и стимулирует активность регуляторных Т-клеток [44, 45]. Также данный адипокин стимулирует продукцию дендритными клетками иммуносупрессивных молекул PD-L1 [46]. Однако в некоторых исследованиях указано, что адипонектин, наоборот, стимулирует дифференциацию Т-лимфоцитов в хелперы 1 и 17 типов, а также стимулирует экспрессию этими клетками IL-6 и IFN γ [47]. Неоднозначные данные могут объясняться существованием разных форм данного адипокина. Так, было показано, что тримеры, гексамеры и высокомолекулярные мультимеры адипонектина активируют разные сигнальные пути [48].

Как и лептин, адипонектин действует на активность В-лимфоцитов как опосредованно, через активацию разных популяций Т-лимфоцитов, так и напрямую. В-Лимфоциты экспрессируют два основных рецептора к данному адипокину: ADIPOR1 и ADIPOR2 [49]. Конкретные эффекты, которые адипонектин оказывает на В-клетки, изучены достаточно слабо. Известно, что данный адипокин может подавлять образование В-лимфоцитов в костном мозге [50]. Более того, было показано, что адипонектин непосредственно стимулирует противоопухолевую активность В-клеток. Данный адипокин усиливает выработку В-клетками пептида PERITEM, ингибирующего активность провоспалительных Т-клеток [51]. Также было показано, что дефицит адипонектина приводит к активации провоспалительных В-лимфоцитов в модели колита у мышей [52]. При этом в модели аутоиммунного артрита адипонектин, напротив, усиливает пролиферацию и активность провоспалительных В-лимфоцитов [53].

Другие адипокины. В последние годы обнаружена группа новых адипокинов, в том числе висфатин, резистин, оментин и фактор активации В-клеток (BAFF). Среди данных адипокинов лучше всего изучено влияние на В-клетки висфатина и BAFF [3].

Висфатин — это адипокин, выделяемый висцеральной ЖТ и обладающий инсулиномиметическими свойствами. Данный белок имеет свойства и цитокина, и фермента, участвующего в биосинтезе NAD. Ранее было заявлено о наличии у этого адипокина инсулиноподобной активности, однако позднее эти данные были отозваны [54]. Другое название висфатина, колониестимулирующий фактор пре-В-клеток (PBEF), указывает на роль данного адипокина в развитии В-лимфоцитов. Было показано, что этот цитокин стимулирует образование колоний пре-В-клеток в присутствии IL-7 [55]. Также для висфатина показана способность усиливать продукцию провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6 и TNF моноцитами, а также стимулировать хемотаксис В-клеток [56].

BAFF, согласно своему названию, стимулирует пролиферацию, выживание и выработку антител В-лимфоцитами [57]. Экспрессия данного адипокина ЖТ усиливается при ожирении [58]. BAFF способствует активации липолиза в адипоцитах и препятствует развитию ожирения [59]; в то же время данный адипокин способствует развитию нарушения чувствительности к инсулину с возрастом [60].

IL-6. Описано разностороннее влияние IL-6 на взаимодействие В-клеток и адипоцитов. С одной стороны, в условиях нарушения

углеводного и жирового обмена адипоциты секретируют IL-6 на повышенном уровне, способствуя пролиферации В-клеток, с другой — В-лимфоциты также синтезируют этот цитокин, воздействуя как на адипоциты, так и на другие клетки ЖТ [61, 62]. Важно отметить, что IL-6 синтезируется не только В2-клетками, но и другими типами В-клеток, что указывает на его неоднозначную роль в развитии метаболических патологий [63, 64]. Как было указано выше, IL-6, с одной стороны, способствует выходу жирных кислот из адипоцитов и способен подавлять активность инсулинового рецептора, с другой — может стимулировать синтез инсулина и повышать чувствительность адипоцитов к нему [17, 18]. В целом, повышенный уровень IL-6 способствует развитию метаболических заболеваний. Так, мыши с нокаутом гена IL-6 склонны к развитию ожирения и инсулинорезистентности, при этом использование селективных блокаторов этого цитокина приводит к снижению инсулинорезистентности и риска ожирения у мышей [65].

TNF. Данный цитокин вырабатывается при сахарном диабете 2 типа как адипоцитами, так и В-лимфоцитами [15, 62]. TNF является провоспалительным цитокином, участвующим в развитии как острых, так и хронических воспалительных реакций. Он способствует привлечению иммунных клеток в ткани, их поляризации в провоспалительные типы и подавлению активности иммунорегуляторных клеток, а также может вызывать апоптоз клеток [66]. Кроме того, TNF оказывает непосредственное влияние на метаболизм липидов и углеводов. Так, было показано, что TNF подавляет поглощение адипоцитами жирных кислот, усиливает расщепление триглицеридов и освобождение жирных кислот в кровоток за счёт регуляции активности ферментов липолиза и липидных транспортёров [67]. Также было показано, что TNF влияет на фосфорилирование рецептора инсулина [68]. Кроме того, TNF оказывает влияние на активность транспортёра глюкозы 4 и субстрата рецептора инсулина в адипоцитах [69]. Таким образом, TNF снижает способность адипоцитов поглощать глюкозу и жирные кислоты и, напротив, усиливает высвобождение ими свободных жирных кислот. Стоит отметить, что свободные жирные кислоты способны активировать сигнальные пути толл-подобного рецептора 4 в иммунных клетках [70]. Активация данного рецептора может усилить активность различных типов В-лимфоцитов [71, 72].

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время довольно распространены метаболические патологии, связанные с избыточным потреблением калорий. Многочисленные исследования показали, что важную роль в развитии таких патологий играют Т- и В-лимфоциты [73, 74]. Роль В-лимфоцитов в развитии метаболических заболеваний активно исследуется в последние годы. Было показано, что манипуляции с разными типами В-лимфоцитов кардинальным образом влияют на течение метаболических заболеваний, в том числе возрастных [2, 75]. С другой стороны, вещества, выделяемые адипоцитами, могут существенно влиять на количество и активность разных типов лимфоцитов при метаболических заболеваниях [3, 76]. Адипокины — специфические цитокины, выделяемые преимущественно адипоцитами — способны оказывать существенное влияние на всех этапах развития и функционирования В-лимфоцитов. Известно, что такие адипокины, как лептин, адипонектин, висфатин и BAFF, влияют на формирование и пролиферацию предшественников В-клеток в костном мозге, созревание и миграцию В-клеток, а также их активность и выживаемость [3, 77, 78]. Однако влияние других адипокинов на В-лимфоциты остаётся практически неизученным.

В настоящее время адипокины и их рецепторы рассматриваются как потенциальные мишени для лекарств, предназначенных для лечения метаболических заболеваний [79]. Подробное исследование роли адипокинов в функционировании клеток иммунной системы важно для понимания возможных эффектов от манипуляций с адипокинами и их рецепторами.

При нарушении углеводного и липидного обмена адипоциты усиливают образование таких провоспалительных цитокинов, как IL-6 и TNF [2]. Для этих двух цитокинов показано влияние как на В-лимфоциты, так и на адипоциты. При этом роль данных цитокинов в развитии метаболических заболеваний остаётся неоднозначной. Как было описано выше, инактивация IL-6-сигнального пути при помощи нокаута гена *IL6* и подавление того же сигнала при помощи селективных блокаторов IL-6 оказывают противоположное влияние на развитие метаболических заболеваний у мышей [65]. Для подробного изучения роли IL-6 и TNF в развитии патологий, связанных с обменом углеводов и липидов, ценным ресурсом являются мыши с кондиционным нокаутом генов этих цитокинов и их рецепторов в адипоцитах и В-лимфоцитах.

В настоящее время появилось множество исследований, демонстрирующих, что В-лим-

фоциты играют важную роль в развитии метаболических заболеваний, связанных с нарушениями липидного и углеводного обмена. Однако пока не разработаны способы использования В-клеточного компонента иммунитета для эффективной терапии подобных заболеваний. Представляется перспективным дальнейшее исследование данной темы, в том числе с использованием кондиционных нокаутов генов, связанных с В-клеточным ответом, а также развитие таргетной терапии, направленной на определённые субпопуляции В-клеток.

Вклад авторов. Е.М. Стасевич — написание текста, создание иллюстрации; Э.А. Жеремян —

написание текста; Д.В. Купраш — редактирование текста статьи; А.М. Шварц — формулировка идеи статьи и написание текста.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-14-00398).

Благодарности. Выражаем благодарность Устюговой Алине Сергеевне за помощь с написанием текста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shen, H., Kreisel, D., and Goldstein, D. R. (2013) Processes of sterile inflammation, *J. Immunol.*, **191**, 2857-2863, doi: 10.4049/jimmunol.1301539.
2. Srikakulapu, P., and McNamara, C. A. (2020) B lymphocytes and adipose tissue inflammation, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **40**, 1110-1122, doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312467.
3. Song, J., and Deng, T. (2020) The adipocyte and adaptive immunity, *Front. Immunol.*, **11**, 593058, doi: 10.3389/fimmu.2020.593058.
4. Frühbeck, G. (2008) Overview of adipose tissue and its role in obesity and metabolic disorders, *Methods Mol. Biol.*, **456**, 1-22, doi: 10.1007/978-1-59745-245-8_1.
5. Ansel, K. M., Harris, R. B. S., and Cyster, J. G. (2002) CXCL13 is required for B1 cell homing, natural antibody production, and body cavity immunity, *Immunity*, **16**, 67-76, doi: 10.1016/s1074-7613(01)00257-6.
6. Benoit, M., Desnues, B., and Mege, J.-L. (2008) Macrophage polarization in bacterial infections, *J. Immunol.*, **181**, 3733-3739, doi: 10.4049/jimmunol.181.6.3733.
7. Mancuso, P. (2016) The role of adipokines in chronic inflammation, *ImmunoTargets Ther.*, **5**, 47-56, doi: 10.2147/ITT.S73223.
8. Wong, S.-C., Puaux, A.-L., Chittezhath, M., Shalova, I., Kajiji, T. S., Wang, X., et al. (2010) Macrophage polarization to a unique phenotype driven by B cells, *Eur. J. Immunol.*, **40**, 2296-2307, doi: 10.1002/eji.200940288.
9. Harmon, D. B., Srikakulapu, P., Kaplan, J. L., Oldham, S. N., McSkimming, C., Garmey, J. C., et al. (2016) Protective role for B-1b B cells and IgM in obesity-associated inflammation, glucose intolerance, and insulin resistance, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **36**, 682-691, doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307166.
10. Miller, Y. I., Choi, S.-H., Wiesner, P., Fang, L., Harkewicz, R., Hartvigsen, K., et al. (2011) Oxidation-specific epitopes are danger-associated molecular patterns recognized by pattern recognition receptors of innate immunity, *Circ. Res.*, **108**, 235-248, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223875.
11. Srikakulapu, P., Upadhye, A., Drago, F., Perry, H. M., Bontha, S. V., McSkimming, C., et al. (2021) Chemokine receptor-6 promotes B-1 cell trafficking to perivascular adipose tissue, local IgM production and atheroprotection, *Front. Immunol.*, **12**, 636013, doi: 10.3389/fimmu.2021.636013.
12. Ying, W., Wollam, J., Ofrecio, J. M., Bandyopadhyay, G., El Ouarrat, D., Lee, Y. S., et al. (2017) Adipose tissue B2 cells promote insulin resistance through leukotriene LTB4/LTB4R1 signaling, *J. Clin. Invest.*, **127**, 1019-1030, doi: 10.1172/JCI90350.
13. Werz, O., Gerstmeier, J., Libreros, S., De la Rosa, X., Werner, M., Norris, P. C., et al. (2018) Human macrophages differentially produce specific resolvins or leukotriene signals that depend on bacterial pathogenicity, *Nat. Commun.*, **9**, 59, doi: 10.1038/s41467-017-02538-5.
14. DeFuria, J., Belkina, A. C., Jagannathan-Bogdan, M., Snyder-Cappione, J., Carr, J. D., Nersesova, Y. R., et al. (2013) B cells promote inflammation in obesity and type 2 diabetes through regulation of T-cell function and an inflammatory cytokine profile, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 5133-5138, doi: 10.1073/pnas.1215840110.
15. Zhai, X., Qian, G., Wang, Y., Chen, X., Lu, J., Zhang, Y., et al. (2016) Elevated B cell activation is associated with type 2 diabetes development in obese subjects, *Cell. Physiol. Biochem.*, **38**, 1257-1266, doi: 10.1159/000443073.
16. Arkatkar, T., Du, S. W., Jacobs, H. M., Dam, E. M., Hou, B., Buckner, J. H., et al. (2017) B cell-derived IL-6 initiates spontaneous germinal center formation during systemic autoimmunity, *J. Exp. Med.*, **214**, 3207-3217, doi: 10.1084/jem.20170580.
17. Wueest, S., Laesser, C. I., Böni-Schnetzler, M., Item, F., Lucchini, F. C., Borsigova, M., et al. (2018) IL-6-type cytokine signaling in adipocytes induces intestinal GLP-1 secretion, *Diabetes*, **67**, 36-45, doi: 10.2337/db17-0637.

18. Akbari, M., and Hassan-Zadeh, V. (2018) IL-6 signaling pathways and the development of type 2 diabetes, *Inflammopharmacology*, **26**, 685-698, doi: 10.1007/s10787-018-0458-0.
19. Gómez-Touriño, I., Camiña-Darriba, F., Otero-Romero, I., Rodríguez, M. A., Hernández-Fernández, A., González-Fernández, A., et al. (2010) Autoantibodies to glial fibrillary acid protein and S100beta in diabetic patients, *Diabet. Med.*, **27**, 246-248, doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02911.x.
20. Pietropaolo, M., Barinas-Mitchell, E., Pietropaolo, S. L., Kuller, L. H., and Trucco, M. (2000) Evidence of islet cell autoimmunity in elderly patients with type 2 diabetes, *Diabetes*, **49**, 32-38, doi: 10.2337/diabetes.49.1.32.
21. Turner, R., Stratton, I., Horton, V., Manley, S., Zimmet, P., Mackay, I. R., et al. (1997) UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group, *Lancet (London, England)*, **350**, 1288-1293, doi: 10.1016/s0140-6736(97)03062-6.
22. Mizoguchi, A., Mizoguchi, E., Takedatsu, H., Blumberg, R. S., and Bhan, A. K. (2002) Chronic intestinal inflammatory condition generates IL-10-producing regulatory B cell subset characterized by CD1d upregulation, *Immunity*, **16**, 219-230, doi: 10.1016/s1074-7613(02)00274-1.
23. Fillatreau, S., Sweeney, C. H., McGeachy, M. J., Gray, D., and Anderton, S. M. (2002) B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10, *Nat. Immunol.*, **3**, 944-950, doi: 10.1038/ni833.
24. Tian, J., Zekzer, D., Hanssen, L., Lu, Y., Olcott, A., and Kaufman, D. L. (2001) Lipopolysaccharide-activated B cells down-regulate Th1 immunity and prevent autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice, *J. Immunol.*, **167**, 1081-1089, doi: 10.4049/jimmunol.167.2.1081.
25. Parekh, V. V., Prasad, D. V. R., Banerjee, P. P., Joshi, B. N., Kumar, A., and Mishra, G. C. (2003) B cells activated by lipopolysaccharide, but not by anti-Ig and anti-CD40 antibody, induce anergy in CD8⁺ T cells: role of TGF-beta 1, *J. Immunol.*, **170**, 5897-5911, doi: 10.4049/jimmunol.170.12.5897.
26. Wang, R.-X., Yu, C.-R., Dambuza, I. M., Mahdi, R. M., Dolinska, M. B., Sergeev, Y. V., et al. (2014) Interleukin-35 induces regulatory B cells that suppress autoimmune disease, *Nat. Med.*, **20**, 633-641, doi: 10.1038/nm.3554.
27. Asadullah, K., Sterry, W., and Volk, H. D. (2003) Interleukin-10 therapy – review of a new approach, *Pharmacol. Rev.*, **55**, 241-269, doi: 10.1124/pr.55.2.4.
28. Shang, J., Zha, H., and Sun, Y. (2020) Phenotypes, functions, and clinical relevance of regulatory B cells in cancer, *Front. Immunol.*, **11**, 582657, doi: 10.3389/fimmu.2020.582657.
29. Jansen, K., Cevhertas, L., Ma, S., Satitsuksanoa, P., Akdis, M., and van de Veen, W. (2021) Regulatory B cells, A to Z, *Allergy*, **76**, 2699-2715, doi: 10.1111/all.14763.
30. Nishimura, S., Manabe, I., Takaki, S., Nagasaki, M., Otsu, M., Yamashita, H., et al. (2013) Adipose natural regulatory B cells negatively control adipose tissue inflammation, *Cell Metab.*, **18**, 759-766, doi: 10.1016/j.cmet.2013.09.017.
31. Ghazarian, M., Luck, H., Revelo, X. S., Winer, S., and Winer, D. A. (2015) Immunopathology of adipose tissue during metabolic syndrome, *Turk Patoloji Derg.*, **31 Suppl 1**, 172-180, doi: 10.5146/tjpath.2015.01323.
32. Garcia, S. G., Sandoval-Hellín, N., Clos-Sansalvador, M., Carreras-Planella, L., Morón-Font, M., Guerrero, D., et al. (2022) Mesenchymal stromal cells induced regulatory B cells are enriched in extracellular matrix genes and IL-10 independent modulators, *Front. Immunol.*, **13**, 957797, doi: 10.3389/fimmu.2022.957797.
33. Shen, L., Chng, M. H. Y., Alonso, M. N., Yuan, R., Winer, D. A., and Engleman, E. G. (2015) B-1a lymphocytes attenuate insulin resistance, *Diabetes*, **64**, 593-603, doi: 10.2337/db14-0554.
34. Capasso, M., Rashed Alyahyawi, A., and Spear, S. (2015) Metabolic control of B cells: more questions than answers, *Front. Immunol.*, **6**, 80, doi: 10.3389/fimmu.2015.00080.
35. Fasshauer, M., and Blüher, M. (2015) Adipokines in health and disease, *Trends Pharmacol. Sci.*, **36**, 461-470, doi: 10.1016/j.tips.2015.04.014.
36. Reiche, M. E., Poels, K., Bosmans, L. A., Vos, W. G., Van Tiel, C. M., Gijbels, M. J. J., et al. (2022) Adipocytes control haematopoiesis and inflammation through CD40 signaling, *Haematologica*, doi: 10.3324/haematol.2022.281482.
37. Szumilas, K., Szumilas, P., Słucznanowska-Głabowska, S., Zgutka, K., and Pawlik, A. (2020) Role of adiponectin in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 8265, doi: 10.3390/ijms21218265.
38. Bennett, B. D., Solar, G. P., Yuan, J. Q., Mathias, J., Thomas, G. R., and Matthews, W. (1996) A role for leptin and its cognate receptor in hematopoiesis, *Curr. Biol.*, **6**, 1170-1180, doi: 10.1016/s0960-9822(02)70684-2.
39. Claycombe, K., King, L. E., and Fraker, P. J. (2008) A role for leptin in sustaining lymphopoiesis and myelopoiesis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 2017-2021, doi: 10.1073/pnas.0712053105.
40. Lam, Q. L. K., Wang, S., Ko, O. K. H., Kincade, P. W., and Lu, L. (2010) Leptin signaling maintains B-cell homeostasis via induction of Bcl-2 and Cyclin D1, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 13812-13817, doi: 10.1073/pnas.1004185107.
41. Gupta, S., Agrawal, S., and Gollapudi, S. (2013) Increased activation and cytokine secretion in B cells stimulated with leptin in aged humans, *Immun. Ageing*, **10**, 3, doi: 10.1186/1742-4933-10-3.
42. Frasca, D., Diaz, A., Romero, M., and Blomberg, B. B. (2020) Leptin induces immunosenescence in human B cells, *Cell. Immunol.*, **348**, 103994, doi: 10.1016/j.cellimm.2019.103994.
43. Chen, J., Tan, B., Karteris, E., Zervou, S., Digby, J., Hillhouse, E. W., et al. (2006) Secretion of adiponectin by human placenta: differential modulation of adi-

- ponectin and its receptors by cytokines, *Diabetologia*, **49**, 1292-1302, doi: 10.1007/s00125-006-0194-7.
44. Zhang, K., Guo, Y., Ge, Z., Zhang, Z., Da, Y., Li, W., et al. (2017) Adiponectin suppresses T helper 17 Cell differentiation and limits autoimmune CNS inflammation via the SIRT1/PPAR γ /ROR γ t pathway, *Mol. Neurobiol.*, **54**, 4908-4920, doi: 10.1007/s12035-016-0036-7.
 45. Li, W., Geng, L., Liu, X., Gui, W., and Qi, H. (2019) Recombinant adiponectin alleviates abortion in mice by regulating Th17/Treg imbalance via p38MAPK-STAT5 pathway, *Biol. Reprod.*, **100**, 1008-1017, doi: 10.1093/biolre/iy251.
 46. Tsang, J. Y. S., Li, D., Ho, D., Peng, J., Xu, A., Lamb, J., et al. (2011) Novel immunomodulatory effects of adiponectin on dendritic cell functions, *Int. Immunopharmacol.*, **11**, 604-609, doi: 10.1016/j.intimp.2010.11.009.
 47. Cheng, X., Folco, E. J., Shimizu, K., and Libby, P. (2012) Adiponectin induces pro-inflammatory programs in human macrophages and CD4⁺ T cells, *J. Biol. Chem.*, **287**, 36896-36904, doi: 10.1074/jbc.M112.409516.
 48. Tsao, T.-S., Tomas, E., Murrey, H. E., Hug, C., Lee, D. H., Ruderman, N. B., et al. (2003) Role of disulfide bonds in Acrp30/adiponectin structure and signaling specificity. Different oligomers activate different signal transduction pathways, *J. Biol. Chem.*, **278**, 50810-50817, doi: 10.1074/jbc.M309469200.
 49. Pang, T. T. L., and Narendran, P. (2008) The distribution of adiponectin receptors on human peripheral blood mononuclear cells, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1150**, 143-145, doi: 10.1196/annals.1447.021.
 50. Yokota, T., Meka, C. S. R., Kouro, T., Medina, K. L., Igarashi, H., Takahashi, M., et al. (2003) Adiponectin, a fat cell product, influences the earliest lymphocyte precursors in bone marrow cultures by activation of the cyclooxygenase-prostaglandin pathway in stromal cells, *J. Immunol.*, **171**, 5091-5099, doi: 10.4049/jimmunol.171.10.5091.
 51. Chimen, M., McGettrick, H. M., Apta, B., Kuravi, S. J., Yates, C. M., Kennedy, A., et al. (2015) Homeostatic regulation of T cell trafficking by a B cell-derived peptide is impaired in autoimmune and chronic inflammatory disease, *Nat. Med.*, **21**, 467-475, doi: 10.1038/nm.3842.
 52. Obeid, S., Wankell, M., Charrez, B., Sternberg, J., Kreuter, R., Esmaili, S., et al. (2017) Adiponectin confers protection from acute colitis and restricts a B cell immune response, *J. Biol. Chem.*, **292**, 6569-6582, doi: 10.1074/jbc.M115.712646.
 53. Che, N., Sun, X., Gu, L., Wang, X., Shi, J., Sun, Y., et al. (2021) Adiponectin enhances B-cell proliferation and differentiation via activation of Akt1/STAT3 and exacerbates collagen-induced arthritis, *Front. Immunol.*, **12**, 626310, doi: 10.3389/fimmu.2021.626310.
 54. Fukuhara, A., Matsuda, M., Nishizawa, M., Segawa, K., Tanaka, M., Kishimoto, K., et al. (2005) Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin, *Science*, **307**, 426-430, doi: 10.1126/science.1097243.
 55. Samal, B., Sun, Y., Stearns, G., Xie, C., Suggs, S., and McNiece, I. (1994) Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor, *Mol. Cell. Biol.*, **14**, 1431-1437, doi: 10.1128/mcb.14.2.1431-1437.1994.
 56. Moschen, A. R., Kaser, A., Enrich, B., Mosheimer, B., Theurl, M., Niederegger, H., et al. (2007) Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties, *J. Immunol.*, **178**, 1748-1758, doi: 10.4049/jimmunol.178.3.1748.
 57. Craxton, A., Magaletti, D., Ryan, E. J., and Clark, E. A. (2003) Macrophage- and dendritic cell – dependent regulation of human B-cell proliferation requires the TNF family ligand BAFF, *Blood*, **101**, 4464-4471, doi: 10.1182/blood-2002-10-3123.
 58. Müller, N., Schulte, D. M., Hillebrand, S., Türk, K., Hampe, J., Schafmayer, C., et al. (2014) B Lymphocyte Stimulator (BLyS) is expressed in human adipocytes in vivo and is related to obesity but not to insulin resistance, *PLoS One*, **9**, e94282, doi: 10.1371/journal.pone.0094282.
 59. Chan, C. C., Harley, I. T. W., Pfluger, P. T., Trompette, A., Stankiewicz, T. E., Allen, J. L., et al. (2021) A BAFF/APRIL axis regulates obesogenic diet-driven weight gain, *Nat. Commun.*, **12**, 2911, doi: 10.1038/s41467-021-23084-1.
 60. Kim, B., and Hyun, C.-K. (2020) B-cell-activating factor depletion ameliorates aging-dependent insulin resistance via enhancement of thermogenesis in adipose tissues, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 5121, doi: 10.3390/ijms21145121.
 61. Apostolopoulos, V., de Courten, M. P. J., Stojanovska, L., Blatch, G. L., Tangalakis, K., and de Courten, B. (2016) The complex immunological and inflammatory network of adipose tissue in obesity, *Mol. Nutr. Food Res.*, **60**, 43-57, doi: 10.1002/mnfr.201500272.
 62. Biondi, G., Marrano, N., Borrelli, A., Rella, M., Palma, G., Calderoni, I., et al. (2022) Adipose tissue secretion pattern influences β -cell wellness in the transition from obesity to type 2 diabetes, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 5522, doi: 10.3390/ijms23105522.
 63. Spencer, N. F., and Daynes, R. A. (1997) IL-12 directly stimulates expression of IL-10 by CD5⁺ B cells and IL-6 by both CD5⁺ and CD5⁻ B cells: possible involvement in age-associated cytokine dysregulation, *Int. Immunol.*, **9**, 745-754, doi: 10.1093/intimm/9.5.745.
 64. Figueiró, F., Muller, L., Funk, S., Jackson, E. K., Battastini, A. M. O., and Whiteside, T. L. (2016) Phenotypic and functional characteristics of CD39^{high} human regulatory B cells (Breg), *Oncoimmunology*, **5**, e1082703, doi: 10.1080/2162402X.2015.1082703.
 65. Giraldez, M. D., Carneros, D., Garbers, C., Rose-John, S., and Bustos, M. (2021) New insights into IL-6 family cytokines in metabolism, hepatology and gastroenterology, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, **18**, 787-803, doi: 10.1038/s41575-021-00473-x.
 66. Kalliolias, G. D., and Ivashkiv, L. B. (2016) TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging ther-

- apeutic strategies, *Nat. Rev. Rheumatol.*, **12**, 49-62, doi: 10.1038/nrrheum.2015.169.
67. Chen, X., Xun, K., Chen, L., and Wang, Y. (2009) TNF- α , a potent lipid metabolism regulator, *Cell Biochem. Funct.*, **27**, 407-416, doi: 10.1002/cbf.1596.
 68. Hotamisligil, G. S., Budavari, A., Murray, D., and Spiegelman, B. M. (1994) Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor- α , *J. Clin. Invest.*, **94**, 1543-1549, doi: 10.1172/JCI117495.
 69. Coppel, S. W. (2001) Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue, *Proc. Nutr. Soc.*, **60**, 349-356, doi: 10.1079/pns2001110.
 70. Song, M., Meng, L., Liu, X., and Yang, Y. (2021) Feprazole prevents free fatty acid (FFA)-induced endothelial inflammation by mitigating the activation of the TLR4/MyD88/NF- κ B pathway, *ACS Omega*, **6**, 4850-4856, doi: 10.1021/acsomega.0c05826.
 71. Xu, Y., Wu, K., Han, S., Ding, S., Lu, G., Lin, Z., et al. (2020) Astilbin combined with lipopolysaccharide induces IL-10-producing regulatory B cells via the STAT3 signalling pathway, *Biomed. Pharmacother.*, **129**, 110450, doi: 10.1016/j.biopha.2020.110450.
 72. Wang, K., Tao, L., Su, J., Zhang, Y., Zou, B., Wang, Y., et al. (2017) TLR4 supports the expansion of FasL⁺CD5⁺CD1d^{hi} regulatory B cells, which decreases in contact hypersensitivity, *Mol. Immunol.*, **87**, 188-199, doi: 10.1016/j.molimm.2017.04.016.
 73. McLaughlin, T., Ackerman, S. E., Shen, L., and Engleman, E. (2017) Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease, *J. Clin. Invest.*, **127**, 5-13, doi: 10.1172/JCI88876.
 74. Xiao, Y., Deng, C., and Zhou, Z. (2021) The multiple roles of B lymphocytes in the onset and treatment of type 1 diabetes: interactions between B lymphocytes and T cells, *J. Diabetes Res.*, **2021**, 6581213, doi: 10.1155/2021/6581213.
 75. Fernandez, N. C., and Shinoda, K. (2022) The role of B lymphocyte subsets in adipose tissue development, metabolism, and aging, *Compr. Physiol.*, **12**, 4133-4145, doi: 10.1002/cphy.c220006.
 76. Karl, M., Hasselwander, S., Zhou, Y., Reifenberg, G., Kim, Y. O., Park, K.-S., et al. (2022) Dual roles of B lymphocytes in mouse models of diet-induced nonalcoholic fatty liver disease, *Hepatology*, **76**, 1135-1149, doi: 10.1002/hep.32428.
 77. Kim, Y. H., Choi, B. H., Cheon, H. G., Do, M. S. (2009) B cell activation factor (BAFF) is a novel adipokine that links obesity and inflammation, *Exp. Mol. Med.*, **41**, 208-216, doi: 10.3858/emmm.2009.41.3.024.
 78. Francisco, V., Pino, J., Gonzalez-Gay, M. A., Mera, A., Lago, F., Gómez, R., et al. (2018) Adipokines and inflammation: is it a question of weight? *Br. J. Pharmacol.*, **175**, 1569-1579, doi: 10.1111/bph.14181.
 79. Dłudla, P. V., Nkambule, B. B., Mazibuko-Mbeje, S. E., Nyambuya, T. M., Mxinwa, V., Mokgalaboni, K., et al. (2021) Adipokines as a therapeutic target by metformin to improve metabolic function: a systematic review of randomized controlled trials, *Pharmacol. Res.*, **163**, 105219, doi: 10.1016/j.phrs.2020.105219.

INTERACTION BETWEEN ADIPOCYTES AND B LYMPHOCYTES IN HUMAN METABOLIC DISEASES

Review

E. M. Stasevich¹, E. A. Zheremyan¹, D. V. Kuprash¹, and A. M. Schwartz^{1,2*}

¹ Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences,
119991 Moscow, Russia; e-mail: shvarec@yandex.ru

² Moscow Institute of Physics and Technology, 141701 Moscow, Russia

Diseases associated with disorders of carbohydrate and fat metabolism are widespread in the modern world. An essential factor in the pathogenesis of such diseases is the interaction between the cells of adipose tissue, adipocytes, and immune system cells. A long-term increase in glucose and fatty acids leads to adipocyte hypertrophy and increased expression of proinflammatory cytokines and adipokines by these cells. As a result, immune cells acquire a pro-inflammatory phenotype, and new leukocytes are recruited. Inflammation of adipose tissue leads to insulin resistance and stimulates the formation of atherosclerotic plaques and the development of autoimmune processes. New studies show that different groups of B lymphocytes play an essential role in the regulation of inflammation in adipose tissue. A decrease in B2 type lymphocytes suppresses the development of a number of metabolic diseases, whereas decreased numbers of regulatory B lymphocytes and B1 lymphocytes are associated with an increased pathology. Recent studies showed that adipocytes influence B lymphocyte activity both directly and by altering the activity of other immune cells. These findings provide a better understanding of the molecular mechanisms of human pathologies associated with impaired carbohydrate and lipid metabolism, such as type 2 diabetes mellitus.

Keywords: B lymphocytes, B1 lymphocytes, B2 lymphocytes, regulatory B lymphocytes, adipocytes, adipokines, diabetes