



Действие на бурую жировую ткань лечебных факторов с целью коррекции ожирения

Курмаев Д. П., Булгакова С. В., Тренева Е. В., Мерзлова П. Я.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Самарская область, Россия)

Для цитирования: Курмаев Д. П., Булгакова С. В., Тренева Е. В., Мерзлова П. Я. Действие на бурую жировую ткань лечебных факторов с целью коррекции ожирения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(8): 7–27. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-7-27

✉ Для переписки:

Курмаев

Дмитрий Петрович
geriatry@mail.ru

Курмаев Дмитрий Петрович, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии

Тренева Екатерина Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Мерзлова Полина Ярославовна, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии

Резюме

Жировая ткань обладает морфологической гетерогенностью. В настоящее время известны пять типов жировых клеток: белые, бежевые, бурые, жёлтые и розовые адипоциты. В дальнейшем, мы будем рассматривать белые, бежевые и бурые адипоциты. Главную патологическую роль в развитии ожирения и ряда других метаболических заболеваний играет белая жировая ткань. Хорошо известна функция запасания энергии в белых адипоцитах. Однако при патологических состояниях масса белого жира может значительно возрастать, составляя более чем 70% от общей массы тела. Кроме того, белые адипоциты склонны к воспалению и патологической продукции биологически активных веществ — адипокинов. Многие адипокины негативно влияют на скелетно-мышечную, костную ткани, усугубляют системное хроническое воспаление и тяжесть полиморбидной патологии. В то же время, бурая жировая ткань, благодаря своей ярко выраженной способности к теплопродукции (термогенез) обладает протективными свойствами. Перспективным представляется активация бурой жировой ткани и стимуляция превращения белых адипоцитов в бурые (так называемый «браунинг» или «побурение») с помощью физической нагрузки, медикаментов и пищевых добавок. Эти способы могут с успехом применяться для борьбы с избыточным весом и ожирением. Кроме того, современные достижения генетики и трансплантологии позволяют надеяться на применение в будущем трансплантации бурых адипоцитов пациентам, которые страдают выраженным ожирением. Исследования взаимосвязей жировой ткани, мышц, сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и других систем организма продолжаются. Несомненно, в медицинской науке предстоит множество интересных научных открытий.

Ключевые слова: жировая ткань, типы жировой ткани, белая жировая ткань, бежевая жировая ткань, бурая жировая ткань, ожирение, адаптация, холод, термогенез, UCPI, метаболизм

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-228-8-7-27>

Effects of therapeutic factors on brown adipose tissue in order to correct obesity

D. P. Kurmaev, S. V. Bulgakova, E. V. Treneva, P. Ya. Merzlova

Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, (89, Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russia)

For citation: Kurmaev D. P., Bulgakova S. V., Treneva E. V., Merzlova P. Ya. Effects of therapeutic factors on brown adipose tissue in order to correct obesity. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(8): 7–27. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-7-27

✉ **Corresponding author:**

Dmitry P. Kurmaev
geriatry@mail.ru

Dmitry P. Kurmaev, Candidate of Medical Sciences, Assistant of Department of Endocrinology and geriatrics;
ORCID: 0000–0003–4114–5233

Svetlana V. Bulgakova, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Endocrinology and Geriatrics;
ORCID: 0000–0003–0027–1786

Ekaterina V. Treneva, Candidate of Medical Sciences, Assistant of Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics;
ORCID: 0000–0003–0097–7252

Polina Ya. Merzlova, Assistant of Department of Endocrinology and geriatrics; ORCID: 0009–0004–6243–6528

Summary

Adipose tissue has morphological heterogeneity. Currently, five types of fat cells are known: white, beige, brown, yellow and pink adipocytes. In the future, we will consider white, beige and brown adipocytes. The main pathological role in the development of obesity and a number of other metabolic diseases is played by white adipose tissue. The function of energy storage in white adipocytes is well known. However, in pathological conditions, the mass of white fat can increase significantly, amounting to more than 70% of the total body weight. In addition, white adipocytes are prone to inflammation and pathological production of biologically active substances — adipokines. Many adipokines negatively affect musculoskeletal and bone tissues, exacerbate systemic chronic inflammation and the severity of polymorbid pathology. At the same time, brown adipose tissue, due to its pronounced ability to heat production (thermogenesis), has protective properties. Activation of brown adipose tissue and stimulation of the transformation of white adipocytes into brown ones (the so-called “browning”) with the help of physical activity, medications and dietary supplements seems promising. These methods can be successfully used to combat overweight and obesity. In addition, modern advances in genetics and transplantology allow us to hope for the future use of brown adipocyte transplantation in patients who suffer from severe obesity. Research on the interrelationships of adipose tissue, muscles, cardiovascular, nervous, endocrine and other body systems continue. Undoubtedly, there are many interesting scientific discoveries to be made in medical science.

Keywords: adipose tissue, types of adipose tissue, white adipose tissue, beige adipose tissue, brown adipose tissue, obesity, adaptation, cold, thermogenesis, UCP1, metabolism

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

В современном мире наблюдается рост численности людей, страдающих ожирением [1]. Ожирение является серьезной глобальной проблемой здравоохранения, связанной с развитием неблагоприятных последствий для здоровья [2]. Основываясь на индексе массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² в качестве показателя ожирения у людей, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщила, что к 2016 году более 1,9 миллиарда взрослых, или примерно 39% взрослого населения, имели избыточный вес [3]. Ожирение определяется как состояние, при котором потребление энергии превышает ее потребление, процесс, который обычно приводит к чрезмерному накоплению жира в организме, что приводит к нарушению метаболизма в целом. Возникающие патологические нарушения

ассоциированы с развитием метаболических заболеваний, включая резистентность к инсулину (ИР), неалкогольные жировые заболевания печени, сахарный диабет 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистые заболевания [4].

Изменение образа жизни, гиподинамия, высокое потребление рафинированных углеводов, жиров и других ультраобработанных пищевых нутриентов также способствует эпидемии ожирения в современном мире [2, 5]. Жировая ткань становится объектом все большего числа исследований [1, 6–14]. Жировая ткань тесно связана со скелетно-мышечной, костной тканями и с опорно-двигательной системой в целом. Поэтому важным стал анализ композиционного состава тела, для определения пропорций мышечного, жирового,

костного, водно-электролитного компонентов организма [12, 15–19]. Жировая ткань служит важнейшим органом для накопления энергии и метаболизма в организме человека, функции которого выходят за рамки простого накопления жира и включают регулирование энергетического гомеостаза и секрецию эндокринных факторов [4, 11].

Жировая ткань обладает морфологической гетерогенностью. В настоящее время известны пять типов жировых клеток: белые, бежевые, бурые, желтые и розовые адипоциты [10]. Три основных типа жировой ткани: (1) белая жировая ткань (white adipose tissue, WAT), (2) бурая жировая ткань (brown adipose tissue, BAT) и (3) бежевая (beige, brite, «brown in white») жировая ткань [6].

WAT, самая распространенная жировая ткань в организме, содержит белые адипоциты, которые представляют собой одноклеточные липидные капли, скудные митохондрии и обладают способностью накапливать липиды. С момента открытия адипокинов WAT также признана важным эндокринным органом, активно участвующим в регуляции физиологических и патологических процессов, включая иммунитет и воспаление [10]. Широко распространенные по всему телу, существуют два основных типа WAT: висцеральные WAT (visceral WAT, vWAT) и подкожные WAT (subcutaneous WAT, scWAT). В то время как один тип распределен вокруг органов и обеспечивает защитную прокладку, другой расположен под кожей и обеспечивает изоляцию от тепла или холода соответственно [20]. vWAT в брюшной полости и окружающих органах считается неблагоприятным и связан с нарушениями обмена веществ, такими как ожирение, в то время как scWAT обычно считается защитным. По мере дальнейшего раскрытия истоков развития адипоцитов, а также их уникальных биоэнергетических, метаболических и иммунных функций становится ясно, что эти клетки играют неоднородную роль даже в пределах одного и того же жирового депо [21]. Адипоциты экспрессируют и секретируют различные биологически активные пептиды, адипокины, включая лептин, резистин, васпин, висфатин, гепсидин, адипонектин и воспалительные цитокины. Эти биологически активные секретируемые факторы действуют как локально, так и систематически, модулируя различные биологические процессы и, следовательно, влияя на метаболизм различных органов, таких как печень, мышцы, поджелудочная железа и головной мозг, посредством эндокринных механизмов [11]. Помимо самих адипоцитов, жировая ткань содержит внеклеточный матрикс, нервную ткань, сосудистые и иммунные клетки, которые вместе действуют как единое целое [10].

У человека BAT обнаруживается в шейной, надключичной, подмышечной и паравerteбральной областях. BAT высвобождает липокины в ответ на раздражители, включая холод или физические нагрузки, которые могут улучшить состояние сердечно-сосудистой системы и метаболизм в целом [22]. BAT имеет многоклеточные липидные капли и богата митохондриями, которые снабжены специальным белком UCP1 (uncoupling protein, трансмембранный разобщающий белок

1, термогенин). UCP1 разобщает окислительное фосфорилирование с синтезом АТФ, тем самым рассеивая энергию в виде тепла – процесс, известный как термогенез [9].

Ожирение возникает в результате потребления большого количества калорий и накопления энергии, которое обеспечивается белой жировой тканью (white adipose tissue, WAT) [7]. В дополнение к генетической предрасположенности, ожирение часто возникает из-за избытка калорий и временного снижения энергетических затрат, что приводит к увеличению массы WAT и увеличению количества адипоцитов [23]. Абдоминальное или висцеральное ожирение тесно связано с различными нарушениями обмена веществ. Одной из ключевых особенностей этой формы ожирения является так называемая «гипертрофия адипоцитов», компенсация этого жирового депо повышенными потребностями в накоплении жира за счет увеличения уже существующих клеток. Крупные адипоциты с сопутствующим снижением плотности митохондрий связаны с ИР, дислипидемией и повышенным риском развития СД2 [24]. Абдоминальное ожирение представляет собой преобладающий фактор риска развития метаболического синдрома. Метаболический синдром – это сочетание метаболических нарушений, включая абдоминальное ожирение с сопутствующей дислипидемией и артериальной гипертензией, а также снижение толерантности к глюкозе и ИР [25]. ИР представляет собой характерную патогенетическую особенность СД2 и определяется неадекватной реакцией чувствительных к инсулину тканей, таких как скелетные мышцы и жировая ткань, на секрецию инсулина поджелудочной железой [26]. Риск развития ИР усугубляется малоподвижным образом жизни в сочетании с перееданием и наследственным ожирением [8]. Уровень гликемии в организме регулируется сетью тесно взаимосвязанных органов, взаимодействующих в ответ на пищевые и физиологические стимулы [27].

Из-за серьезных нарушений здоровья, связанных с ожирением, за последние годы было разработано множество терапевтических подходов к борьбе с ожирением и сопутствующими заболеваниями. Среди них фармакологические вмешательства, направленные на снижение аппетита и, следовательно, массы тела, особенно жировой массы. Однако многие из этих лекарств связаны с нежелательными побочными эффектами на нервную или сердечно-сосудистую систему [28]. Хотя не у всех людей с ожирением развиваются серьезные осложнения, те, кто страдает морбидным ожирением, более склонны к нарушениям обмена веществ, в то время как метаболически здоровые люди с ожирением редко сталкиваются с такими проблемами [29]. Это может быть связано с накоплением различных типов жировой ткани (WAT или BAT) в различных областях тела (vWAT или scWAT) и связанными с ними метаболическими изменениями, которые они вызывают. Поэтому эффективное лечение ожирения должно учитывать фундаментальные исследования в области биологии и пластичности жировой ткани [4]. Были разработаны различные методы профилактики

ожирения, при этом наиболее распространенными отправными точками для снижения веса являются изменения образа жизни, включая изменение привычек питания и физических упражнений [25, 30]. Однако вероятность успеха относительно невелика, возможно, из-за плохой долгосрочной приверженности лечению и модификации образа жизни [31]. Фармакотерапия ожирения является основным методом лечения; например, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), такие как лираглутид и семаглутид, были одобрены для лечения ожирения [32, 33]. Тем не менее, их высокая стоимость и потенциальные побочные эффекты (такие как хроническое недоедание) препятствуют их широкому внедрению среди населения.

Растущая распространенность избыточного веса и ожирения свидетельствует о том, что существующих стратегий, основанных на диете, физических упражнениях и фармакологических знаниях, недостаточно для борьбы с этой эпидемией.

Пластичность жировой ткани, примером которой является взаимопревращение между различными типами жировой ткани, а именно WAT, BAT и бежевой жировой тканью, является перспективной для терапевтических вмешательств в лечении ожирения [34]. Современные исследования направлены на разработку новых стратегий увеличения

энергетических затрат организма при ожирении. BAT привлекает большое внимание ученых, поскольку ее основной функцией является рассеивание энергии в виде тепла с помощью термогенеза [7]. Физические нагрузки, а также воздействие холода и диетические компоненты связаны с повышенным накоплением метаболически активных бежевых адипоцитов и активацией BAT. Как активированные бежевые, так и бурые адипоциты увеличивают скорость своего метаболизма, используя липиды для выработки тепла посредством несократительного термогенеза [25]. Термогенез BAT увеличивает расход энергии и способствует отрицательному энергетическому балансу, что может облегчить метаболические осложнения ожирения и СД2, такие как ИР в скелетных мышцах и жировой ткани [25].

Различные способы управления пластичностью адипоцитов и усилением термогенеза будут рассмотрены далее.

Цель обзора литературы: систематизация и анализ современных научных данных о строении, функциях и взаимодействии белой, бурой и бежевой жировой ткани в регуляции метаболизма. Рассмотрены современные стратегии активации пластичности жировой ткани, термогенеза с целью улучшения метаболического профиля пациентов и борьбы с ожирением.

Терморегуляция и метаболизм

Человек и млекопитающие животные относятся к гомойотермным организмам, которые способны, в отличие от пойкилотермных организмов, самостоятельно поддерживать стабильную температуру внутренней среды независимо от температуры внешней среды. В качестве средства адаптации млекопитающие выработали механизм поддержания температуры своего тела в неблагоприятных климатических условиях [35]. Этот процесс, называемый адаптивным термогенезом, происходит благодаря повышенной пластичности жировой ткани, которая допускает обратимые изменения в морфологии и функциях разных видов адипоцитов [36]. Не вся энергия, вырабатываемая в митохондриях, запасается в виде АТФ. Практически в любых цепях химических реакций метаболизма образуется побочное тепло, которое может быть использовано для повышения температуры организма и/или быть рассеяно в окружающую среду.

Механизм, используемый для выработки тепла, является физиологической реакцией млекопитающих на низкие температуры или избыток питательных веществ в высококалорийном рационе. Когда сенсорные нейроны активируются при воздействии холода, они передают сигнал в мозг, который, в свою очередь, реагирует повышением активности афферентных нервов и выделением норадреналина. Этот нейромедиатор индуцирует термогенез и окисление липидов. Термогенез, индуцированный UCP1 при воздействии холода, находится под контролем гипоталамуса, который интегрирует периферические сигналы от кожных терморецепторов [37].

Когда организм обнаруживает снижение температуры своего тела, гипоталамус, главный центр терморегуляции, запускает компенсаторные реакции. Эти реакции включают вазомоторные изменения, предотвращающие потерю тепла, и физиологические механизмы (термогенез) для выработки тепла. Оба типа изменений требуют участия периферических терморецепторов, передачи сигналов в спинной мозг и гипоталамус, а также эфферентных путей к двигательным и/или симпатическим нейронам [38]. У млекопитающих нормальной температурой тела считается в среднем $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, а гипотермией считается снижение температуры тела до 35°C [39]. Температура тела гомойотермных животных регулируется системами, которые используют множество поведенческих и вегетативных эффекторных реакций [40]. Эта реакция может различаться в зависимости от вида. Например, сообщалось о значительных различиях в терморегуляции у пойкилотермных и гомойотермных животных. Известно, что пойкилотермные животные не могут запустить физиологические механизмы, которые гомойотермные животные используют для выработки тепла, из-за отсутствия нейронных связей между гипоталамусом [41]. В исследованиях, в которых ствол мозга кошки был перерезан ретроградно к среднему мозгу, у животных были нарушены механизмы терморегуляции, имитирующие пойкилотермную активность [42]. Аналогичным образом, повреждения в заднем гипоталамусе вызывают сбои в механизмах выработки/рассеивания тепла [43], что позволяет предположить, что у пойкилотермных эти области не имеют функциональных эфферентных путей

к гипоталамусу [44]. Пойкилотермы прибегают к изменениям в поведении в поисках тепла, поскольку они не могут инициировать физиологические и центральные механизмы для выработки тепла [41].

Температура окружающей среды непосредственно влияет на процессы сократительного и несократительного термогенеза. Эти процессы поддерживают надлежащую температуру тела в условиях неблагоприятной тепловой акклиматизации. Как только сократительный термогенез снижается при акклиматизации к холоду (около 4 °C), несократительный термогенез становится основным способом получения тепла [35]. Обнаружение температурных изменений начинается с улавливания сенсорных стимулов кожными терморецепторами, которые способствуют сенсibilизации афферентных нервов. Стимулы направляются в ЦНС, которая затем вызывает реакции терморегуляции, включая сужение сосудов и секрецию катехоламинов. Эти катехоламины, главным образом норадреналин, усиливают активацию BAT, следовательно, выработку тепла UCP1-зависимым способом [37].

Термогенез зависит как от эндогенных факторов, генетических по своей природе, так и от экзогенных факторов, и поэтому варьируется от индивидуума к индивидууму. Важным экзогенным фактором, влияющим на термогенез, является низкая температура окружающей среды – метаболический процесс, который приводит к выработке организмом тепла в зависимости от того, насколько холодной является окружающая среда. Термогенез, вызванный холодом, делится на два типа: «термогенез без дрожи, несократительный термогенез, non-shivering thermogenesis» и «термогенез, вызванный дрожью, сократительный термогенез, shivering thermogenesis». Термогенез без дрожи представляет собой увеличение выработки тепла организмом при воздействии холода, но не связан с сокращением мышц. Он вызван повышенной активностью симпатической нервной системы, которая в большей степени иннервирует BAT, и скелетных мышц. Изменение в организме BAT фактически приводит к высокой непереносимости холода у млекопитающих. Напротив, сократительный термогенез требует ритмичного изометрического сокращения скелетных мышц, и он играет менее важную роль, чем несократительный термогенез; он вступает в силу только после него [7, 45].

В здоровом, метаболически гибком состоянии организм обладает большим потенциалом для адаптации к условиям питания по мере необходимости. Во время голодания липолиз в жировой ткани и окисление жирных кислот в скелетных мышцах усиливаются, обеспечивая топливом другие органы. В состоянии после приема пищи, стимулированном инсулином, ускоряется усвоение глюкозы скелетными мышцами и жировой тканью, а также

синтез гликогена и липидов. Метаболическая гибкость также включает адаптацию в ответ на физическую нагрузку для удовлетворения высоких энергетических потребностей во время физической активности. Многие пациенты с ИР и СД2 демонстрируют сниженную способность переключаться между утилизацией липидов и углеводов в ответ на острую метаболическую потребность [46].

BAT обладает необычайной способностью стимулировать термогенез в большей степени, чем любая другая область тела, тем самым увеличивая общие энергетические затраты. Выработка тепла BAT происходит в митохондриях бурых адипоцитов посредством процесса разобщения митохондрий, в котором участвует UCP1. Он отвечает за несократительный термогенез и способствует утилизации жирных кислот, которые не связаны с производством АТФ, а связаны с выделением тепла, снижая эффективность клеточного дыхания. UCP1 активируется жирными кислотами и ингибируется нуклеотидами. Его термогенная функция заключается в рассеивании градиента протонов, генерируемого дыхательной цепью, и повышении проницаемости митохондриального матрикса, что обеспечивает рассеивание протонов [7].

В целом, воздействие холода, физические упражнения, натуральные/фармакологические продукты и другие раздражители могут активировать симпатические нейроны, иннервирующие BAT, которые выделяют норадреналин, который связывается с $\beta 3$ -адренорецепторами ($\beta 3$ -adrenergic receptors, $\beta 3$ -AR), превращая АТФ в циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Впоследствии цАМФ активирует протеинкиназу A (protein kinase A, PKA), которая затем активирует гормончувствительную липазу (hormone-sensitive lipase, HSL) для высвобождения жирных кислот (fatty acids, FA) из запасов триацилглицеридов посредством липолиза, который, в свою очередь, активирует UCP1, расположенный в митохондриях. Впоследствии поглощение циркулирующих свободных жирных кислот и глюкозы способствует регенерации внутриклеточных запасов триглицеридов. Глюкоза транспортируется в клетку транспортёрами глюкозы (glucose transporters, GLUT), в то время как свободные жирные кислоты транспортируются через кластер дифференцировки 36 (cluster of differentiation 36, CD36). С другой стороны, активация АМ-активируемой протеинкиназы (AM-activated protein kinase, AMPK) индуцирует комплекс адипогенных и термогенных факторов транскрипции, таких как NAD-зависимая деацетилаза сиртуин-1 (sirtuin-1, SIRT1), гамма-коактиватор 1-альфа рецептора, активируемого пролифератором (PGC1- α), и транскрипционный фактор, содержащий домен 16 (PR domain containing 16, PRDM16), которые, в свою очередь, увеличивают термогенез, обусловленный UCP-1, и затраты энергии [47].

Белая жировая ткань

WAT представляет собой основную форму накопления избыточной энергии, получаемой из пищи. Избыточная энергия накапливается в виде

триглицеридов и при необходимости высвобождается в виде трех жирных кислот и глицерина. Это свойство гарантирует выживание организма даже

во время длительных периодов голодания. В дополнение к своей основной функции в качестве энергетического резерва, WAT также выполняет важную механическую и изолирующую функцию и защищает органы от травм и холода. Не менее важна эндокринная функция WAT, которая в настоящее время определяется как эндокринный орган, являющийся источником выработки гормонов и биологически активных веществ, в том числе адипокинов. WAT служит центральным узлом межорганной метаболической коммуникации и регулятором размножения и насыщения [7]. WAT в основном состоит из одноклеточных адипоцитов, которые функционируют как хранилища энергии, накапливая триглицериды в периоды избытка калорий. В ответ на основные липолитические гормональные стимулы, такие как инсулин, катехоламины и глюкагон, белые адипоциты могут либо накапливать, либо выделять энергетические субстраты в кровеносную систему для поддержания системного энергетического гомеостаза. Интересно, что даже в пределах одного жирового депо WAT содержит гетерогенные субпопуляции белых адипоцитов с различными физиологическими фенотипами [48].

WAT можно в широком смысле классифицировать по локализации, в основном определяя их как подкожные (расположенные под кожей) или висцеральные/сальниковые (расположенные внутри брюшной полости, рядом с внутренними органами). У большинства худощавых, здоровых людей количество WAT ограничено определенными участками, но при определенных состояниях, таких как ожирение и липодистрофия, масса WAT может эктопически увеличиваться в областях, которые могут влиять на восприимчивость человека к сопутствующим заболеваниям, таким как СД2 и атеросклероз. Такие эктопические отложения WAT в основном расположены во внутренней полости и включают внутрипеченочный, эпикардиальный (между сердцем и перикардом), периваскулярный (окружающий крупные кровеносные сосуды), брыжеечный жир (прилегающий к органам пищеварения во внутренних органах), сальниковый жир (жировой фартук, который простирается над кишечником, печенью), и желудок), а также забрюшинная клетчатка (окружающая почки). vWAT обладает высокой метаболической активностью и постоянно выделяет свободные жирные кислоты в порталный кровоток. Таким образом, высокое содержание vWAT способствует различным проявлениям метаболического синдрома, таким как гиперинсулинемия, системное воспаление, дислипидемия и атеросклероз [7].

Белые адипоциты представляют собой сферические одноклеточные клетки (50–100 мкм в диаметре), более 90% их объема приходится на одну липидную каплю и небольшое количество митохондрий. Сферическая форма обеспечивает адипоцитам хороший способ накапливать объем в минимальном пространстве и экспортировать молекулы энергии без чрезмерного анатомического разрушения ткани. Белые адипоциты образуются из мезенхимальных стволовых клеток,

предшественников адипоцитов, а также хрящевых, костных и мышечных клеток. Мезенхимальные стволовые клетки предназначены для формирования адипоцитов в случае высокого потребления энергии. WAT обладает большой способностью к расширению, включая гипертрофию и гиперплазию, с целью накопления большого количества энергии [49].

Белая жировая ткань активно участвует в метаболизме глюкозы. При стимуляции инсулином глюкоза поступает в скелетные мышцы и жировую ткань через специализированный транспортер глюкозы 4 (GLUT4). В базальном состоянии GLUT4 в основном локализуется во внутриклеточных пузырьках для хранения GLUT4, но перемещается на плазматическую мембрану в ответ на инсулин или (в скелетных мышцах) на сокращение [50, 51]. Ещё в 2001 году, Abel E. D. et al. было продемонстрировано, что у мышей специфический для жировой ткани нокаут GLUT4 (aG4KO) поглощение глюкозы *in vivo* снижается примерно на 50%. Интересно, что у этих мышей также было нарушено поглощение глюкозы скелетными мышцами *in vivo*, но не *ex vivo*, что указывает на важные межорганные перекрестные связи между этими двумя типами тканей [51]. Несмотря на то, что на долю WAT приходится менее 10% поглощения глюкозы организмом в целом, нокаут aG4KO у мышей приводит к непереносимости глюкозы и ИР, а у отдельных животных даже к развитию тяжелой ИР и СД2 [52, 53]. Следовательно, комбинированный нокаут GLUT4 в жировой ткани и скелетных мышцах мышей (amG4KO) приводит к гипергликемии натощак, непереносимости глюкозы и повышенному риску развития ИР по сравнению как с aG4KO, так и с mG4KO, что подчеркивает ключевую роль связи жировой ткани и скелетных мышц в гомеостазе глюкозы [54]. Регуляторная связь или «перекрестные помехи», «crosstalk» между этими тканями осуществляется посредством многочисленных циркулирующих факторов. Как скелетные мышцы, так и жировая ткань, чрезвычайно активны в выделении различных белков в ответ на внешние раздражители. Эти факторы были названы «миокинами» и «адипокинами» в зависимости от их происхождения из соответствующего органа [55].

Интересным представляются процессы взаимопревращения (трансформация, пластичность) различных типов жировой ткани. При воздействии определенных метаболических факторов или факторов окружающей среды белая жировая ткань приобретает характеристики, сходные с бурой жировой тканью, в процессе «побурения», в то время как коричневые адипоциты превращаются в белые адипоциты в процессе «побеления». Эти факторы включают состав рациона питания, колебания температуры окружающей среды, прерывистое голодание, физическую активность. Например, диета с высоким содержанием жиров и постоянная температура окружающей среды препятствуют процессу «побурения» и способствуют процессу «побеления», в то время как такие факторы, как голодание, физические упражнения, воздействие холода и правильный циркадный ритм, оказывают противоположный эффект.

Бежевая и бурая жировая ткань

Бурая жировая ткань (BAT), основной функцией которой является стимулирование термогенеза при воздействии холода, представляет собой особый тип жировой ткани, который широко рассматривается как перспективная терапевтическая мишень для лечения ожирения [56]. Открытие BAT в 1551 г. совершил шведский натуралист Конрад Гесснер, обнаружившему ее присутствие в межлопаточной области у сурков и описавшему ее структуру как «ни жир, ни мясо» («neither fat nor flesh»). В 1961 г. была окончательно подтверждена важнейшая роль бурой ЖТ в обеспечении несократительного термогенеза [10]. Больше информации было собрано благодаря повторному открытию функционально активных BAT у взрослых людей благодаря технологическим достижениям в клинических исследованиях с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) всего тела [9]. У взрослых людей общий запас жира BAT составляет от 1% до 2%, локализованы преимущественно в шейном отделе, кроме того – надключичные, межлопаточные, подмышечные, паравerteбральные, средостенные и верхние отделы брюшной полости. По-разному локализованные сосуды в организме представляют собой различные пропорции между WAT и BAT. Эта изменчивость может быть связана с различными преобладающими функциями периваскулярной ткани в зависимости от локализации. Например, крупные центральные сосуды, такие как аорта и ее основные ответвления, в основном окружены BAT, которая играет ключевую роль в поддержании температуры в центре в пределах нормы. С другой стороны, периферическое увеличение периваскулярной WAT было связано с повышенной ИР [7].

Бурый адипоцит состоит из множества мелких липидных капель и богат митохондриями с плотными гребнями, которые придают ткани бурый цвет, а также плотную васкуляризацию. Митохондрии накапливают энергию в виде градиента протонов через внутреннюю мембрану митохондрий, и эта энергия используется для синтеза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ); когда протоны движутся вдоль градиента, не производя АТФ, накопленная энергия рассеивается в виде тепла. Происхождение бурых адипоцитов связано с происхождением скелетных мышц: оба они происходят из специфических клеток дермомиотома, части мезодермы, которые экспрессируют миогенный фактор 5 (Myf5) [57]. Другой отличительной особенностью BAT является хорошая иннервация симпатической нервной системой, которая напротив, плохо развита в WAT [58]. BAT синтезирует и выделяет батокины (brown adipokines, batokines), такие как факторы роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF), включая FGF21, нейрегулин 4, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и цитокины, такие как интерлейкин 6 (IL-6). Учитывая относительно небольшое количество BAT, присутствующих в организме человека, эндокринный потенциал батокинов относительно неизвестен, но ясно, что факторы, выделяемые из BAT, выполняют паракринные и аутокринные функции. Хотя относительная масса BAT у невелика по сравнению с другими жировыми отложениями,

их относительный вклад в метаболическое здоровье значительный [7].

Поэтому в качестве перспективной стратегии борьбы с ожирением было предложено использовать способность BAT потреблять энергию путем побуждения или активации BAT [56]. Обоснованность такого подхода обусловлена уникальной способностью BAT увеличивать расход энергии и сжигать лишний жир с помощью процесса, называемого «термогенез». Среди множества метаболических субстратов, которые используются BAT, глюкоза и жирные кислоты считаются важными источниками топлива [59]. Фактически, оптимальное усвоение и утилизация этих субстратов может улучшить метаболическое здоровье [60]. Во время нормального роста человека происходит значительное сокращение BAT, и имеющихся в организме взрослого человека бурых жировых клеток может быть недостаточно для увеличения термогенеза. В последние годы научные исследования достигли больших успехов и были разработаны стратегии, направленные на расширение BAT и активизацию существующих депо BAT [7].

Адренергическая стимуляция $\beta 3$ -AR может индуцировать поглощение глюкозы бурными адипоцитами через переносчики глюкозы GLUT-1 и GLUT4 [61]. Например, повышенное поглощение глюкозы и жирных кислот во время острого воздействия холода у людей или в экспериментальных моделях ожирения согласуются с активацией BAT [62]. С другой стороны, исследование, в котором оценивалось поглощение ЖК надключичной BAT у человека во время воздействия холода, показало, что у пациентов с ожирением нарушается базальное и вызванное холодом поглощение жирных кислот [63]. Жировая ткань – чрезвычайно динамичный орган, способный трансформироваться в ответ на воздействие окружающей среды или рациона питания. Одним из возможных способов увеличить количество функциональных клеток, богатых UCP1, в жировой ткани является превращение белых преадипоцитов в буроподобные жировые клетки. Это явление известно как «побурение» адипоцитов или как обратимая трансдифференцировка жировой ткани [7]. Процесс побурения WAT стал ключевой областью научных исследований из-за его роли в сжигании жира; таким образом, это потенциально полезная стратегия лечения ожирения. В результате в WAT появляются рассеянные массы бурых адипоцитов, называемых бежевыми или светлыми адипоцитами. Эти клетки обладают характеристиками, сходными с бурными адипоцитами, такими как многоярусное накопление липидов, высокое содержание митохондрий и повышенная экспрессия UCP1, а также факторы, стимулирующие транскрипционную активность термогенных белков. Тем не менее, бежевые адипоциты также демонстрируют отчетливый паттерн экспрессии генов, который отличается как от белых, так и от бурых адипоцитов [7].

Бурая жировая ткань (BAT) все чаще признается в качестве основной терапевтической мишени для увеличения расхода энергии и уменьшения различных метаболических осложнений ожирения [47].

Бежевая ЖТ

Бежевые адипоциты – это вид жировых клеток, обладающий промежуточными характеристиками между белыми и бурыми адипоцитами, и который имеет смешанные структурные особенности обоих типов. Это набор адипоцитов в WAT, которые могут приобретать термогенный фенотип с более высокой экспрессией UCP1, подобно бурым адипоцитам после достаточного стимулирования [64].

Адипоциты бежевого цвета характеризуются наличием многоклеточных липидных капель, повышенным содержанием митохондрий и большим количеством UCP1. Образование и активация бежевых адипоцитов, процесс, называемый «побурением», представляет собой промежуточное состояние при переходе белых адипоцитов в бурые клетки и может быть вызван множеством факторов окружающей среды. Бежевые адипоциты способствуют расходованию энергии и терморегуляции в ответ на специфические раздражители благодаря своей термогенной способности, опосредованной

UCP1 [4]. Бежевые адипоциты характеризуются как метаболически промежуточное состояние между белыми и бурыми адипоцитами и в течение последнего десятилетия активно изучались из-за их потенциально полезной роли в энергетическом обмене. Эти клетки не образуют отдельного жирового депо, а скорее возникают внутри жировой ткани, где они дифференцируются из белых адипоцитов в бежевые или светлые адипоциты, что называется «побурением» [65]. У грызунов большинство бежевых адипоцитов находится в scWAT; однако у людей, по-видимому, побурение в основном происходит в брюшной полости [66].

Описаны два основных механизма, связанных с возникновением бежевых клеток: дифференцировка *de novo*, которая происходит из резидентной клетки-предшественницы, и трансдифференцировка (*transdifferentiation*), которая заключается в дифференцировке зрелого белого адипоцита посредством молекулярного механизма.

Первый механизм (дифференцировка бежевых адипоцитов *de novo*)

Бежевые адипоциты образуются в результате дифференцировки клеток-предшественников, индуцированной адипогенной стимуляцией, такой как воздействие холода, адренергическая сигнализация, физические нагрузки, натрийуретические пептиды, гормоны щитовидной железы, диета и пищевые компоненты [67]. В настоящее время идентифицировано несколько специфических клеточных маркеров

в различных типах клеток-предшественников, таких как гладкомышечные клетки (Myh11+), преадипоциты (Pdgfrb+, SMA+), клетки-предшественники адипоцитов (Sca-1+ Pdgfra+ CD81+). Эта адипогенная стимуляция активирует транскрипционный механизм побурения, который характеризуется экспрессией генов UCP1, Prdm16, Zfp516 и PGC1-α, которые способствуют дифференцировке бежевого цвета [20].

Второй механизм (трансдифференцировка, *transdifferentiation*)

Гипотеза трансдифференцировки предполагает, что бежевые клетки возникают из зрелых белых адипоцитов в результате обратимого процесса после адипогенного стимула без участия клеток, подобных предшественникам. Молекулярные механизмы, лежащие в основе трансдифференцировки, находятся в стадии интенсивного изучения, но некоторые исследования уже показывают, что этот процесс пластичности происходит в основном

в депо scWAT [20]. Этот процесс, известный как побурение, привлекает все большее внимание в области исследований в качестве альтернативного метода энергетической стимуляции. Экспрессия UCP1 может стимулироваться, когда белые адипоциты подвергаются воздействию стимулов, ранее называемых адипогенными стимулами, которые управляются набором молекул – маркеров побурения [64].

Разобещающий белок 1 (UCP-1)

Термогенез без дрожи – это явление, которое происходит в бурых и бежевых тканях, главным образом благодаря действию UCP1. UCP1 широко известен как ключевой фактор термогенеза в бурой жировой ткани. Экспрессия регуляторных факторов, таких как гамма-рецептор, связанный с эстрогенами (estrogen-related receptor gamma, ESRRG) может стимулировать митохондриальный UCP-1- опосредованный термогенез, поддерживающий образование бурых или бежевых адипоцитов как *in vitro*, так и *in vivo* и усиливающий общий термогенный эффект [68]. UCP – это трансмембранные белки, которые относятся к семейству переносчиков митохондриальных анионов (MACF), то есть опосредуют специфический обмен метаболитами между цитоплазмой клетки и матриксом митохондрий и, таким образом, обеспечивают активацию основных биохимических путей. UCP проявляют 5 изоформ, варьирующих от

UCP1 до UCP5, которые присутствуют в нескольких тканях. UCP1 является основной изоформой, связанной с термогенезом, он широко и избирательно экспрессируется во внутренней митохондриальной мембране адипоцита, составляя около 10% от общего количества митохондриального белка [69].

Белок UCP1 препятствует утечке протонов в хемосмотическом градиенте во время окислительного фосфорилирования жирных кислот. Этот градиент образуется в результате окисления субстратов и обеспечивает необходимую силу, чтобы заставить дыхательную цепь цитохромов вырабатывать АТФ. Как только UCP1 способствует утечке протонов, полученная энергия не может быть сохранена в виде АТФ и, в качестве альтернативы, рассеивается в виде тепла [70]. Другая форма регуляции UCP1 осуществляется на уровне транскрипции. Ген UCP1 транскрибируется только в бурых и бежевых адипоцитах,

ассоциируется со стадией дифференцировки этих клеток и количественно регулируется в ответ на многие физиологические сигналы. Активация и подавление гена UCP1 зависят от того, какие трансктивирующие факторы связываются с регуляторной областью [71]. Недавнее исследование выявило не зависящие от UCP1 термогенные пути в термогенных жировых клетках. Например, цикл между креатином и фосфокреатином является частью нового термогенного пути [72]. Тканевая неспецифическая щелочная фосфатаза (tissue-nonspecific alkaline phosphatase, TNAP), ранее не наблюдавшаяся в митохондриях термогенных жировых клеток, была открыта и в этих термогенных клетках [73]. Важно отметить, что термогенные пути коричневых и бежевых адипоцитов различны. Открытие не зависящих от UCP1 термогенных механизмов открывает новые возможности для лечения ожирения и СД2 [74].

Кроме того, являясь эндокринными, термогенные жировые клетки продуцируют различные клеточные факторы и вещества, которые регулируют физиологическую активность, включая пептидные факторы, такие как FGF21, нейрегулин-4 (neuregulin-4, NRG4), лептин, костный морфогенетический белок 8b (bone morphogenetic protein 8b, BMP8b) [4]. Развитие термогенных жировых клеток влечет за собой глубокие изменения в клеточном составе и метаболических путях [75, 76]. Эти изменения включают дифференцировку различных подтипов клеток-предшественников бежевого цвета, а также активацию и перестройку бездействующих бежевых и коричневых адипоцитов. Напротив, исследования дегенерации термогенных жировых клеток, а именно процесса «побеления» бежевых и коричневых адипоцитов, относительно ограничены. Удивительная пластичность жировой ткани, проявляющаяся в способности адипоцитов к взаимопревращению между белым и коричневым фенотипами, наделяет организмы повышенной адаптивной способностью быстро реагировать на колебания доступности питательных веществ и условий окружающей среды

без необходимости существенного изменения количества адипоцитов [77].

Это взаимопревращение управляется сложной сетью молекулярных регуляторов, которые в совокупности модулируют экспрессию генов, участвующих в дифференцировке адипоцитов, липидном обмене и термогенезе, в конечном счете формируя функциональную идентичность адипоцитов. Эти молекулярные игроки связаны с рецепторами, активируемыми пролифераторами пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR), но и с эпигенетическими модификациями, такими как метилирование ДНК, которое служит важным регуляторным фактором для функционирования жировой ткани [4].

Побурение WAT происходит главным образом за счет стимуляции норадреналином и адреналином, которые влияют на липолиз после связывания с различными подтипами адренорецепторов на поверхностной мембране жировых клеток. Взаимодействие с β 3-AR инициирует каскад передачи сигнала, который заканчивается сверхэкспрессией UCP-1. Однако путь β 3-AR и активация UCP-1 не является единственным для запуска термогенеза в жировой ткани.

По данным Auger C., Kajimura S. (2023), существует множество механизмов, с помощью которых адипоциты индуцируют термогенный механизм независимо от β 3-лигандов. В соответствии с представлением о том, что передача сигналов β 3 не является единственным регулятором термогенеза жировой ткани, концепция UCP1 как единственного термогена млекопитающих была отвергнута, и в настоящее время признано, что могут активироваться альтернативные пути для усиления выработки тепла в жировой ткани [21].

Отсутствие UCP1, однако, из-за его генетической абляции или у млекопитающих, у которых отсутствует функциональный термогенин, не препятствует термогенезу. Известны три альтернативных цикла (включающие кальций, креатин и жирные кислоты) которые генерируют тепло за счет расщепления АТФ без выполнения функциональной работы.

Альтернативный цикл кальция

При картировании последовательностей UCP1 у 133 видов млекопитающих, Gaudry M. J. et al. (2017) было обнаружено, что у нескольких организмов (например, китообразных, лошадей) развилась экстремальная холодоустойчивость в отсутствие функционального гена UCP1 [78]. По мнению Periasamy M. et al. (2017), существуют альтернативные и, возможно, избыточные пути обеспечения температурного гомеостаза в изменяющихся условиях окружающей среды. Ca^{2+} АТФазы сарко/эндоплазматического ретикулума (Sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPases, SERCA) представляют собой семейство ферментов, которые

связывают энергию гидролиза АТФ с переносом кальция из цитоплазмы в сарко/эндоплазматический ретикулум [79]. Известно, что разобщение SERCA1 в скелетных мышцах, в результате чего транспорт Ca^{2+} для гидролиза АТФ нарушается, выделяет тепло и увеличивается базальный обмен веществ. Аналогичный механизм действует в бежевых адипоцитах, где SERCA2b необходим для индуцированного норадреналином увеличения скорости потребления кислорода в отсутствие UCP1. Поэтому за счет действия SERCA термогенез BAT и расход энергии могут быть увеличены независимо от UCP1 митохондрий [21].

Альтернативный цикл креатина

В дополнение к рассмотренному выше альтернативному циклу кальция, Kazak L. et al. (2015) показали, что альтернативный цикл, управляемый

креатином, увеличивает термогенез бежевого жира [72]. По данным, Sun Y. et al. (2021), в этом цикле креатинфосфокиназа-B в ответ на

воздействие холода, транспортируется в митохондрии где она фосфорилирует креатин, потребляя АТФ и вырабатывая АДФ и тепло. В свою очередь, митохондриальная тканеспецифическая щелочная фосфатаза регенерирует креатин из фосфокреатина, замыкая цикл [73]. Чтобы продемонстрировать применимость этого способа у людей, Connell N. J. et al. (2021) провели исследование. Взрослым людям-вегетарианцам

с низким потреблением креатина в их обычном (вегетарианском) рационе, добавляли по 20 г моногидрата креатина ежедневно в течение 7 дней с последующим тестированием. Вопреки гипотезе, прием креатина существенно не изменял расход энергии или активацию ВАТ, измеренные с помощью ПЭТ [80]. Однако это клиническое исследование проводилось на худощавых людях без применения β 3-AR агонистов.

Альтернативный цикл липолиза

Третий альтернативный путь, по которому АТФ расходуется без выполнения функциональной работы, состоит в циклическом расщеплении липидов и реэтерификации. При этом катаболизм триглицеридов в свободные жирные кислоты и глицерин происходит в тандеме с образованием глицерин-3-фосфата, катализируемого глицеролкиназой [81]. Хроническое моделирование β -адренорецепторов с помощью CL 316,243 усиливает как липогенез *de novo*, так и окисление жиров во всех мышечных депо, независимо от содержания UCP1, предполагая, что альтернативный липолиз и реэтерификация увеличивают расход энергии независимо от утечки протонов из митохондрий [81]. Divakaruni A. S. et al. (2013) показано, что тиазолидиндионы индуцируют альтернативный цикл липидов и, таким образом, уменьшают

высвобождение жирных кислот в кровоток, а также ингибируют комплекс митохондриального переносчика пирувата, таким образом ограничивая катаболизм пирувата и увеличивая потребление жиров в качестве альтернативного источника энергии [82]. Тиазолидиндионы второго поколения, такие как MSDC-0602K, которые предназначены для ингибирования комплекса митохондриального переносчика пирувата, являются многообещающими в лечении метаболических нарушений без вредных побочных эффектов классических тиазолидиндионов. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (Harrison S. A. et al., 2020) MSDC-0602K снижал уровень глюкозы, инсулина и маркеров повреждения печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом [83].

Особенности жировой ткани при старении

Старение представляет собой фактор риска развития различных метаболических заболеваний. ИР ассоциируется с ускорением старения адипоцитов и увеличением возраста [1, 84, 85]. Адипоциты проявляют возрастные нарушения ангиогенеза наряду с усилением фиброза и появлением связанного со старением секреторного фенотипа (SASP). Кроме того, SASP предотвращает образование метаболически полезного бежевого жира, который может быть обращен генетически путем удаления маркера старения Ink4a/Arf у мышей [21]. Старение также связано с перераспределением жировой ткани, с общей потерей scWAT и накоплением vWAT и внутримышечного жира, что связано с развитием метаболического синдрома. Потерю защитного свойства scWAT часто связывают со снижением как количества, так и потенциала дифференцировки [86]. Nguyen H. P. et al. (2021) у мышей в возрасте 48 и 72 недель была идентифицирована субпопуляция APs, обозначенных как зависимые от старения регуляторные клетки (ARCs). Хотя этими клетками были CD34+, PDGFRa+ и Pref-1+, общие маркеры для предшественников жировой ткани, они также продемонстрировали высокую экспрессию маркеров воспаления CD163, F4/80 (Adgre1), Lgals3, CD36 и NFkB1, которая еще больше увеличилась в самой старшей когорте [87]. Несмотря на свою неспособность делиться, стареющие адипоциты продолжают выделять провоспалительные компоненты, такие как интерлейкин-6 (IL-6), IL-8 и фактор некроза опухоли альфа (TNF α) [21].

Также Yamamuro T. et al. (2020) было показано, что старение связано с потерей регуляции аутофагии. Повышенная аутофагическая активность в старых клетках вызывает деградацию, таким образом препятствуя адипогенезу и вызывая вредные последствия, такие как ИР и накопление жира в печени [88].

Старение приводит к снижению массы и активности тканей ВАТ, что в конечном итоге приводит к нарушению и дерегулированию метаболизма глюкозы и липидов. Tan C. Y. (2015) было продемонстрировано, что у мышей побурение WAT нарушается из-за старения [89]. Zoico E. et al. (2019) было высказано предположение, что связанное со старением уменьшение побурения жировой ткани вызвано недостатком клеток-предшественников, экспрессирующих CD137/TMEM2, которые содержат субпопуляцию белых клеток-предшественников, которые с большей вероятностью дифференцируются в бежевые адипоциты [90]. Becerril S., 2013 было показано, что у людей уровни экспрессии других генов, регулирующих побурение WAT, снижаются с возрастом, включая SIRT1 и PRDM16 [91]. Терапевтическая активация ВАТ и побурение WAT могут способствовать предотвращению возрастного развития ИР в будущем [25]. Поскольку содержание бурого жира, UCP1 и митохондрий с возрастом снижается, термогенные циклы, которые функционируют независимо от этих органелл, являются многообещающими в лечении метаболических нарушений [21].

Лекарственные препараты и пищевые добавки, влияющие на термогенез и жировую ткань

Так как бурая жировая ткань обладает перспективными в плане похудения пациентов свойствами, в настоящее время синтезируются новые лекарственные препараты и изучаются новые эффекты

уже известных медикаментов для стимуляции побуждения BAT и активации BAT. Кроме того, интерес представляют различные пищевые добавки, многие из которых давно известны в кулинарии.

Ряд исследований показали возможность активации BAT холодовым воздействием

Воздействие низких температур вызывает скоординированную физиологическую реакцию, направленную на поддержание температуры тела. Адаптивный термогенный ответ инициируется центральной (CNS) и симпатической (SNS) нервными системами с высвобождением норадреналина (NE) и стимуляцией β_3 -AR через рецептор, связанный с G-белком Gs, который, в свою очередь, активирует аденилатциклазу (AC), стимулируя выработку циклического аденозина монофосфат (цАМФ) и активирующий протеинкиназный путь A (PKA). Затем эти сигналы от цАМФ-пути, в конечном счете, усиливают регуляцию UCP-1 и липолиза. Эти реакции генерируют тепло в бежевых адипоцитах в scWAT и BAT [92]. Проводя оценку распространённости ожирения в глобальном масштабе, Kanazawa S. (2020) определил параллель между повышением температуры, увеличением веса и ожирением. Проанализированные данные позволили предсказать, что глобальное потепление может быть причиной увеличения уровня ожирения более чем на 10% за 120 лет, считая с 1961 года [93]. Воздействие холода (<20 °C) вызывает выработку норадренергических сигналов, которые передаются от периферии к гипоталамусу через симпатические нервы, которые достигают BAT и высвобождают катехоламины, такие как норадреналин [94]. Норадреналин воздействует на β -адренорецепторы, присутствующие на клеточной мембране бурых адипоцитов. Эти рецепторы активируют аденилатциклазу, которая катализирует превращение АТФ в циклический АМФ (цАМФ). цАМФ, в свою очередь, активирует протеинкиназу A (PKA). Такой белок индуцирует пролиферацию пероксисом, которая активирует активируемый пролифератором пероксисом рецептор гамма-коактиватора 1-альфа (PGC1- α), который является главным регулятором транскрипционного каскада UCP1 и других термогенных генов [95].

На сегодняшний день доказано, что воздействие холода является наиболее эффективной стратегией в отношении активации BAT. Предыдущие исследования на мышинных моделях показали, что длительное воздействие холода приводит к увеличению количества адипоцитов, экспрессирующих UCP1, как в бурых, так и в бежевых жировых отложениях, что может усиливать термогенез без охлаждения [20].

Исследования на людях показали, что даже менее продолжительное пребывание на холоде (17 °C в течение 2–6 часов в день) по-прежнему способно расширять возможности BAT и повышать их функциональность: увеличение перфузии BAT

напрямую связано с увеличением общих энергетических затрат, а увеличение поглощения глюкозы происходит за счет повышенной экспрессии гена переносчика GLUT4 у BAT. Эти эффекты воздействия холода на BAT сильно ослаблены у лиц с избыточным отложением WAT и наличием ИР [56, 96].

Однако есть существенные различия в опытах активации BAT у людей и животных. Так, ряд экспериментов на мышах проводился при температуре окружающей среды +4 °C. Разумеется, длительное нахождение человека в таких суровых климатических условиях было бы как минимум неэтично с точки зрения этики и деонтологии. Основная дискуссия научного сообщества по поводу исследования AT у мышей заключается в том, насколько результаты, полученные на животной модели, будут воспроизводить анатомио-физиологию этих тканей у человека, поскольку, в отличие от людей, мыши имеют значительное количество BAT в эмбриональном и взрослом возрасте, а также отличаются по ряду других параметров. факторы, такие как экспрессия молекулярных маркеров, профиль активации и локализация. Было обнаружено, что человеческая BAT больше похожа на бежевую по сравнению с классическими маркерами BAT [97, 98]. Другой важный момент касается того факта, что отложения BAT, наиболее часто используемые в исследовательских целях, расположены у грызунов в межлопаточной области, в то время как у людей эта ткань в большем количестве находится в ключичной области и на шее, что представляет собой различия в составе, которые препятствуют совпадению научных результатов [99].

Другой альтернативой, разработанной для того, чтобы уменьшить анатомические, физиологические и молекулярные различия между организмами, было содержание мышей в условиях, называемых «физиологически гуманизированными», в которых животные среднего возраста содержались в термонеutralном режиме (30 °C) и на диетах, соответствующих рациону питания человека [100].

Примечательно, что использование холода в качестве средства, вызывающего побуждение, было тщательно продумано не только из-за побочных эффектов, которые могут проявляться на уровне всего организма, но и из-за противоречивого эффекта, наблюдаемого у людей. Если, с одной стороны, противовоспалительное и иммуносупрессивное действие холода и вызванного им побуждения полезно для здоровых людей, то для больных людей эти же эффекты могут стать вредными [20].

Поэтому, на протяжении многих лет проводилось все больше исследований с целью выявления конкретных сильнодействующих фармакологических препаратов, которые имитируют воздействие холода на BAT с минимальными побочными эффектами или вообще без них. Например, Danysz W. et al. (2018) показали, что длительное лечение грызунов селективным агонистом $\beta 3$ -AR CL316,243 не привело к локальной трансформации WAT в BAT, без системного воздействия. Однако еще предстоит установить, было ли это наблюдение применимо также к другим агонистам $\beta 3$ -AR и другим биологическим видам, особенно к человеку [101].

Было показано, что мыши с комбинированным нарушением функции трех $\beta 1$, $\beta 2$ и $\beta 3$ адренорецепторов имеют повышенную восприимчивость к гипотермии, вызванной холодом, а также к ожирению, вызванному диетой. Таким образом, начали изучать активацию $\beta 3$ -AR у мышей, эффективно имитирующую эффекты воздействия холода. Первоначальные исследования показали, что уровни мРНК и белка UCP1 сильно снижены у мышей с нокаутом по $\beta 3$ -AR [102].

Кроме того, было показано, что агонисты $\beta 3$ -AR индуцируют эктопическую экспрессию UCP1 в WAT в сочетании со значительным усилением митохондриальной активности у грызунов, а также повышают гомеостатическую активность глюкозы в их BAT. С другой стороны, у людей ранние попытки усилить активацию побурения с помощью агонистов $\beta 3$ -AR потерпели неудачу в клинических испытаниях из-за их опосредованных $\beta 1$ - и $\beta 2$ -AR негативных сердечно-сосудистых эффектов [103].

Sypess A. M. соавт. (2015) в качестве препарата для применения у людей изучали мирабегрон, агонист $\beta 3$ -AR, для лечения гиперактивного мочевого пузыря, и было обнаружено, что он увеличивает поглощение глюкозы BAT и расход энергии у здоровых людей. В этом исследовании у здоровых

мужчин использовалась пероральная доза 200 мг, и, несмотря на отсутствие серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, было показано, что они увеличивают частоту сердечных сокращений и систолическое артериальное давление [104].

O'Mara A. E. et al. (2020) было продемонстрировано, что длительное лечение мирабегроном у людей увеличивает активность BAT и энергетические затраты всего организма в состоянии покоя с заметным улучшением толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину [105].

Однако предостережение этого исследования заключается в том, что группа, получавшая лечение, состояла из молодых и здоровых женщин, тогда как хроническое применение β -адренергических агонистов у лиц с метаболическими нарушениями, вероятно, вызовет неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты, поскольку они повышают частоту сердечных сокращений, систолическое артериальное давление и потребление кислорода миокардом [21]. Более того, Управление по контролю за продуктами и лекарствами США одобрило мирабегрон для лечения гиперактивного мочевого пузыря в более низких дозах, чем те, которые необходимы для наблюдения этих полезных метаболических эффектов (100 мг ежедневно в течение 4 недель) [105].

Использование потенциала бурого и бежевого жира для смягчения метаболических нарушений, таких как ожирение, потребовало бы альтернативных способов запуска термогенной программы, которая минимизировала бы вредное воздействие на сердечно-сосудистую систему [21]. Именно по этой причине необходимы долгосрочные исследования для изучения эффективности и безопасности для сердечно-сосудистой системы этого вида лечения, направленного на снижение веса и улучшение обмена веществ [9].

Мелатонин

Van Den Berg R. et al. (2018) показали, что суточный ритм способствует дифференциальной модуляции активности, термогенеза и окисления жира BAT. Было замечено, что метаболизм липидов в плазме крови улучшается в дневное время благодаря более высокой экспрессии липопротеинлипазы, поглощению жирных кислот и модуляции концентрации липидов в плазме крови и BAT [106].

Matsushita M. et al. (2021) обследовали 44 здоровых мужчин, которые получали индуцированный диетой термогенез при комнатной температуре (27 °C) и холоде (19 °C) утром и вечером с использованием ПЭТ с фтор-дезоксиглюкозой (18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose). Было замечено, что термогенез лучше проявляется в утренние часы [107].

Более того, в нескольких исследованиях было установлено, что мелатонин непосредственно

влияет на морфологию и функции BAT, а также на механизм, зависящий от адренергической активации, опосредованной высвобождением норадреналина. Мелатонин связан с увеличением объема BAT и термогенной способностью, связанной с увеличением экспрессии мРНК UCP1, массы и функциональности митохондрий, а также концентрации сывороточных липидов. Эти показатели значительно нарушаются при дефиците мелатонина, но восстанавливаются при пероральном приеме мелатонина [108, 109].

Таким образом, появляется все больше данных, подтверждающих тесную взаимосвязь между циркадным ритмом и функцией жировой ткани, метаболизмом и активностью BAT. Описание того, как происходит этот процесс, становится мощным диагностическим инструментом, а также терапевтическим подходом к нарушениям сна и метаболическим заболеваниям

Метформин

Представляет интерес применение широко известного антидиабетического препарата – метформина. Метформин, производное бигуанида, остается

наиболее часто назначаемым антидиабетическим препаратом, который обычно рассматривается в качестве фармакотерапии первой линии при

лечении СД2, особенно у людей с избыточным весом и ожирением [110].

Ziqubu K. et al. (2023) было показано, что метформин может снижать массу тела, повышать чувствительность к инсулину и улучшать метаболизм глюкозы, способствуя термогенной активности BAT. Метформин может влиять на экспрессию основных термогенных факторов транскрипции, таких как UCPI, ядерный респираторный фактор 1 (nuclear respiratory factor 1, NRF1) и PGC1- α , улучшая функцию митохондрий BAT и повышая расход энергии. Интересно, что метформин влияет на важные молекулярные маркеры, участвующие в метаболизме глюкозы и регуляции энергии, такие как AMP-активируемая протеинкиназа (AMP-activated protein kinase, AMPK) и FGF21 [47].

Помимо хорошо известных эффектов, повышающих чувствительность к инсулину и снижающих уровень глюкозы в крови на моделях СД2 *in vitro* и *in vivo*, метформин обладает pleiotropic действием и оказывает множество полезных эффектов при ожирении, заболеваниях печени, сердечно-сосудистых заболеваниях

и заболеваниях почек [111, 112]. Интересно, что метформин может оказывать свое действие, воздействуя на функцию жировой ткани и модулируя ее.

В экспериментальной работе Kim E. K. et al. (2016) было показано, что у мышей с ожирением метформин снижал массу тела и улучшал метаболический профиль за счет подавления дифференцировки белых адипоцитов, воздействуя на FGF21, ключевой метаболический гормон, который улучшает липолиз в жировой ткани и предотвращает накопление жира [113]. Кроме того, метформин может предотвращать увеличение веса на доклинических моделях ожирения путем повышения метаболической активности BAT [114].

В последние годы исследования были сосредоточены на выявлении пищевых продуктов и пищевых добавок, которые оказывают воздействие, сходное с воздействием холода. Были охарактеризованы механизмы действия нескольких нутрицевтических компонентов, а также открыты инновационные методы активизации побурения WAT, не вызывающие побочных эффектов.

Продукты питания и пищевые добавки

Современные данные, полученные как на животных, так и на людях, указывают на то, что некоторые компоненты рациона питания могут оказывать благотворное влияние на ожирение, влияя на BAT и энергетический обмен, включая полиненасыщенные жирные кислоты, капсаицин и капсиноиды, катехины, куркумин, ресвератрол и берберин, олеуропеин, антоцианы, кверцетин, гингерол, сесквоол, 6-парадол, тиакремон, коричный альдегид и ментол [7]. Каждая группа нутрицевтиков различными путями индуцирует экспрессию термогенных генов (PPAR γ , PRDM16, PGC1- α , SIRT1, CIDEA), что приводит к биогенезу в митохондриях и увеличению UCPI в белых и бурых адипоцитах, который отвечает за побурение жировой ткани и усиление термогенеза BAT. Агонисты TRP, стимулируя аденорецепторы, не только играют решающую роль в инициации термогенных процессов и дифференцировке жиров, но и способствуют расщеплению жиров. Полиненасыщенные жирные кислоты и полифенолы, кроме того, играют противовоспалительную роль в обмене веществ [7]. Определенные продукты питания, содержащие капсаицин и полиненасыщенные жирные кислоты, а также диетические мероприятия, такие как ограничение потребления калорий и периодическое голодание, способствуют побурению WAT и повышению эффективности обмена веществ [20]. Некоторые продукты растительного происхождения, в частности полифенолы, могут влиять на функцию BAT через AMPK-путь [115]. Как было рассмотрено Zhang X. et al. (2019), флавоноиды могут способствовать термогенезу BAT и индуцировать побурение WAT через сигнальные пути AMPK-PGC1- α /Sirt1 и PPAR- α / γ при активации симпатической нервной системы, что способствует высвобождению адреналина и гормонов щитовидной железы [116].

Ресвератрол из класса полифенольных соединений, называемых стильбенами, может

непосредственно активировать AMPK, вызывая образование бежевых адипоцитов из WAT, что приводит к усиленному усвоению глюкозы и потреблению энергии мышцами [117].

Капсаицин и капсиноиды являются популярными кандидатами для термогенеза, которые связываются с TRPV1, членом семейства каналов транзитного рецепторного потенциала (transient receptor potential, TRP). Активность этих рецепторов затем активирует β 3-AR. Хотя оба вещества имеют сходную химическую структуру, острота капсиноидов примерно в 1000 раз меньше, чем у капсаицина, который содержится в перце чили. Пероральный прием этих веществ в исследованиях с участием мышей и крыс показал, что при активации TRPV1 повышается активность BAT и термогенеза всего организма. Подобное увеличение термогенеза после однократного употребления капсиноидов также было обнаружено у людей. Поскольку ежедневное употребление нескольких миллиграммов капсиноидов не вызывает серьезных негативных побочных эффектов, они, по-видимому, безопасны для употребления человеком [118].

Большинство исследований с капсиноидами было проведено на молодых мужчинах, не страдающих ожирением, с использованием суточной дозы 9 мг в течение нескольких недель. Все, кроме одного, показали, что капсиноиды могут активировать BAT. Подтверждено увеличение индуцированного холодом термогенеза, скорости метаболизма в состоянии покоя и увеличение массы BAT при ПЭТ/КТ-сканировании. Эти результаты обнадеживают, но необходима дальнейшая работа, поскольку все исследования имеют небольшой размер выборки (3–24 участника) и не все они проводились по двойному слепому, рандомизированному, плацебо-контролируемому методу [7]. Наиболее последовательные выводы касаются роли капсиноидов и катехинов в зеленом чае. Постоянное употребление

капсаиноидов в больших дозах (>10 мг) эффективно стимулирует термогенную активацию в организме человека, что имеет важное значение для профилактики и терапевтического лечения ожирения. Обычное потребление зеленого чая (катехинов ~100 мг/кг массы тела), по-видимому, способствует набору BAT и снижению веса, по крайней мере, у животных [7]. Потребление зеленого чая связано с потерей веса и модуляцией жирового обмена и энергетических затрат. В исследованиях на животных, добавление катехина (алкалоид зеленого чая) в течение 8 недель снижало массу окологепатического WAT и повышало экспрессию UCP1 в BAT по сравнению с контрольной группой крыс. Пероральное введение катехинов (100 мг/кг массы тела) в течение 4 недель значительно уменьшало общую жировую массу (scWAT и vWAT) и размер печени у крыс с ожирением. Несколько экспериментов по проверке воздействия добавок катехина на грызунов были также проведены на людях. Было обнаружено, что обычное потребление зеленого чая (>300 мг катехинов в день) так же эффективно, как и у крыс, с точки зрения снижения массы тела и предотвращения ее набора. Аналогичные результаты были получены в исследовании на пациентах с метаболическим синдромом, где прием катехинов дополнительно улучшал липидный профиль и артериальную гипертензию [7].

Структурные аналоги капсаицина включают ментол, который представляет собой циклический монотерпеновый спирт, получаемый из мяты перечной, активатор рецепторов TRPM8 [119].

Циннамальдегид, острое соединение, повышающее экспрессию UCP1 в белых адипоцитах

человека и содержащееся в корице, аллил- и бензилизотиоцианатах, которые являются пряными элементами, содержащимися в горчице, имбирь и васаби (японский хрен) [120]. Эти соединения могут активировать каналы TRPV1 и TRPA1 (также относящиеся к семейству рецепторов TRP, но активируемые холодом, механическими раздражителями и охлаждающими пищевыми соединениями), которые модулируют терморегуляцию [7].

По данным Li G. et al. (2017), прерывистое голодание – эффективная стратегия контроля массы тела, которая активирует термогенез BAT и побуждение WAT. Авторы показали, что режим голодания через день избирательно стимулирует развитие бежевого жира в WAT и значительно уменьшает ожирение, ИР и стеатоз печени [121].

Ma Q. et al. (2020) в исследовании на мышах было показано, что пищевые добавки, содержащие аминокислоты с разветвленной цепью (BCAA), такие как лейцин и изолейцин, снижают жировую массу тела и стимулируют побуждение WAT у мышей. Кроме того, добавки лейцина и изолейцина снижали накопление липидов и повышали чувствительность к инсулину, что было оценено с помощью тестов на толерантность к глюкозе и инсулину. Эти данные подтверждают идею о том, что пищевые BCAA играют важную роль в лечении ожирения и метаболических нарушений [122].

Необходимы дальнейшие исследования на людях для подтверждения влияния лекарственных препаратов и пищевых добавок, которые могут применяться для лечения ожирения и связанных с ним сопутствующих заболеваний.

Физические упражнения влияющие на термогенез и жировую ткань

Разумеется, физическая нагрузка не могла быть оставлена вниманием исследователей. Физические упражнения являются важным средством предотвращения развития сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний и способствуют адаптации скелетных мышц и сердца. Разная интенсивность физических упражнений приводит к разной степени адаптации. Упражнения средней интенсивности – это когда человек работает на 50–70% от максимальной частоты сердечных сокращений, в то время как упражнения высокой интенсивности считаются выполняемыми на 70–85% от максимальной частоты сердечных сокращений. Жировая ткань обладает высокой динамичностью и способна реагировать на физические нагрузки. Эти изменения происходят в результате физических упражнений, стимулирующих жировую ткань выделять необходимые адипокины, что влияет на системный гомеостаз и помогает предотвратить кардиометаболические заболевания [22].

Известны научные работы, изучающие влияние физических упражнений на свойства жировой ткани как у лабораторных животных, так и у людей. В ряде исследований было показано влияние физических нагрузок на WAT. При этом более выраженные изменения наблюдались в scWAT.

Согласно Stanford K.I. et al. (2015), регулярная физическая активность вызывает адаптацию WAT, включая уменьшение размера клеток и содержания липидов, а также увеличение количества митохондриальных белков. На моделях грызунов физические упражнения увеличивают биогенез и активность митохондрий жировой ткани. Тренировки также повышают экспрессию UCP1, хотя эти эффекты гораздо более выражены в scWAT. В соответствии с увеличением UCP1, физические упражнения увеличивают побуждение scWAT. Исследования физических упражнений на людях и грызунах показали, что физические упражнения могут изменить концентрацию циркулирующих адипокинов, а также экспрессию адипокинов в жировой ткани. Таким образом, глубокие изменения WAT в ответ на физические упражнения могут быть частью механизма, с помощью которого упражнения улучшают метаболическое здоровье всего тела [30].

Dohmann T.L. (2018) было показано, что у людей физические упражнения усиливают окислительное фосфорилирование в митохондриях scWAT после 6 недель высокоинтенсивных интервальных тренировок [123]. В 2018 году Otero-Diaz B. et al. были опубликованы результаты 12-недельного исследования «Exercise Induces White Adipose Tissue

Browning Across the Weight Spectrum in Humans». Авторами было показано, что такие физические нагрузки вызывают повышенную экспрессию генов бурых и бежевых адипоцитов в scWAT, независимо от изменения ИР [124]. В целом, scWAT обладает большей чувствительностью к внешним раздражителям и играет важную роль в ИР, а также регулирует экспрессию и фосфорилирование более 50% генов или белков, ответственных за поглощение глюкозы. Эти данные демонстрируют уникальную адаптацию к гомеостазу глюкозы у scWAT, вызванную физическими нагрузками, которая может оказывать заметное влияние на толерантность организма к глюкозе и чувствительность к инсулину [22].

Физические упражнения способствуют повышению уровня специфических молекул: иризин, β -аминоизомасляная кислота (BAIBA) и FGF21, которые вызывают побурение жировой ткани [20]. Отмечено плейотропное воздействие физических нагрузок на печень, жировую ткань, иммунную систему и сами скелетные мышцы, стимулируя секрецию миокинов при сокращении [8]. После физической нагрузки мышечные клетки повышают экспрессию PGC-1 α , стимулируя термогенез BAT и биогенез митохондрий. Среди миокинов, участвующих в процессе побурения, интерлейкин-6 (IL-6) является модулирующим цитокином, секретируемым несколькими тканями, включая скелетные мышцы и жировую ткань. Другим важным миокином является иризин, который стимулирует экспрессию UCP1 и термогенную дифференцировку клеток-предшественников белого жира *in vitro* и *in vivo* [20].

По мнению Powers S. K. et al. (2020), важным эффектом, вызываемым физическими упражнениями, который играет важную роль в побурении WAT, является окислительный стресс в скелетных мышцах. Происходит увеличение содержания H_2O_2 за счет снижения содержания глутатиона, а также за счет повышения активности супероксиддисмутазы-2, которая восстанавливает активные формы кислорода до H_2O_2 . Когда H_2O_2 попадает в кровоток, он направляется в WAT и впоследствии индуцирует экспрессию термогенных генов [125]. Физические упражнения также повышают уровень сукцината, что приводит к увеличению количества активных форм кислорода в митохондриях, что, в свою очередь, способствует активности UCP1 [126].

Хотя исследования, проведенные на мышах, кажутся многообещающими, влияние физических упражнений на побурение WAT у людей оказалось противоречивым.

Vosselman M. J. et al. (2015) было продемонстрировано, что активность BAT, измеряемая с помощью стимулированного холодом поглощения глюкозы, была снижена у мужчин-спортсменов на выносливость по сравнению с мужчинами ведущими малоподвижный образ жизни [127]. Эти данные свидетельствуют о том, что упражнения на выносливость не стимулируют усвоение глюкозы у BAT.

Martinez-Tellez B. et al. (2022) в рандомизированном контролируемом исследовании «ACTIVE» изучали влияние физических упражнений на BAT у мужчин и женщин с использованием после 24

недель комбинированных тренировок на выносливость и сопротивление. Было показано, что физические упражнения не оказывали влияния на объем BAT или усвоение глюкозы [128].

Жировая ткань при действии физических нагрузок выделяет специфические адипокины, которые взаимодействуют с сердцем и скелетными мышцами, испытывающими повышенную потребность в энергии при физической нагрузке. Трансформирующий фактор роста $\beta 2$ (TGF- $\beta 2$) является частью семейства TGF- β . TGF- $\beta 2$ – это адипокин, который секретируется из жировой ткани в ответ на физическую нагрузку у людей и грызунов. TGF- $\beta 2$ защищает от воздействия диеты с высоким содержанием жиров на метаболическое здоровье. Экспрессия TGF- $\beta 2$ также была повышена в адипоцитах человека после физической нагрузки. Хотя прямое влияние TGF- $\beta 2$ на сердечную деятельность не исследовалось, TGF- $\beta 2$ является потенциальным терапевтическим средством для борьбы с ожирением и СД2 [22].

12,13-дигидрокси-9Z-октадеценовая кислота (12,13-dihydroxy-9Z-octadecenoic acid, 12,13 diHOME) – это адипокин, выделяемый из BAT, который был идентифицирован как молекула, улучшающая сердечную деятельность и общее состояние обмена веществ. У людей при длительных занятиях велоспортом и высокоинтенсивных упражнениях у спортсменов-мужчин уровень 12,13 diHOME в сыворотке крови повышался, а при интенсивных физических нагрузках уровень 12,13-диома в плазме крови повышался как у малоподвижных, так и у активных мужчин и женщин [30]. В исследовании на грызунах, (Pinckard K. M. et al., 2021) было замечено, что инъекция 12,13 diHOME улучшала сердечную гемодинамику, а устойчивая экспрессия 12,13 diHOME сводила на нет негативное влияние диеты с высоким содержанием жиров на сердечную функцию [129]. Эти данные указывают на прямую роль 12,13 diHOME, вырабатываемого BAT в результате физической нагрузки, в регулировании обмена веществ и сердечной деятельности.

Адипонектин – это адипокин, выделяемый из жировой ткани, который поступает в кровь и снижает ИР, стимулируя окисление липидов и противовоспалительные реакции. Аэробные упражнения повышают уровень адипонектина у пациентов с преддиабетом или СД2. Наблюдалось увеличение экспрессии рецепторов адипонектина в кардиомиоцитах при физической нагрузке [130]. FGF21 в основном экспрессируется в печени и BAT. FGF21 привлек внимание за его роль в регуляции метаболизма глюкозы и липидов [64].

Kim K. H. et al. (2013), выявили роль FGF21 в регуляции обмена веществ и здоровья сердечно-сосудистой системы, особенно в ответ на физические нагрузки. Уровень FGF21 повышался после интенсивных физических нагрузок, таких как произвольный бег, упражнения на велоэргометре или беговой дорожке [131].

Помимо роли FGF21 в качестве регулятора обмена веществ, было показано, что он играет защитную роль в работе сердца. Исследование Li X. H. et al. (2022) показало, что у мышей с атеросклерозом, получавших инъекции экзогенного FGF21,

наблюдалось значительное снижение отложения липидов в корне аорты, и FGF21 может замедлять развитие сердечно-сосудистых заболеваний и улучшать прогноз. Аэробные упражнения повышали чувствительность FGF21 и его уровни в сыворотке крови, кроме того, предотвращали атеросклероз аорты посредством регуляции FGF21 и NLRP3-опосредованного пироптоза [132].

Несмотря на то, что BAT является наиболее метаболически активной жировой тканью, исследования адаптации к BAT, вызванной физическими нагрузками, были противоречивыми. Физические упражнения увеличивают расход энергии и косвенно усиливают термогенез, что приводит к активации BAT, но большинство исследований показывают, что физические упражнения не улучшают усвоение глюкозы BAT. В ходе многочисленных исследований, проведенных на людях с различной интенсивностью физических упражнений, было обнаружено, что упражнения умеренной,

но не высокой интенсивности улучшают метаболизм глюкозы BAT [22]. По мнению Blackwell J. A., Stanford K. I. (2023), хотя физические упражнения влияют на BAT, они, скорее всего, не увеличивают усвоение глюкозы BAT людьми или грызунами. Важно отметить, что тот факт, что физические упражнения не стимулируют усвоение глюкозы в BAT, не вызывает удивления; физические упражнения должны влиять на использование топлива в других тканях, таких как скелетные мышцы и сердце, и любая адаптация к BAT, вызванная физическими нагрузками, вероятно, повлияет на эти ткани [22].

Такое разнообразие результатов может быть обусловлено многими факторами, поскольку продолжительность, частота и степень выраженности этих эффектов связаны с ними. Таким образом, необходимо провести дополнительные исследования на людях, поскольку многие вопросы все еще нуждаются в пояснении

Трансплантология и другие методы

За последние десятилетия процесс побурения WAT был тщательно изучен для лечения как метаболических синдромов, так и гиперметаболических заболеваний. При разработке метода лечения холост был первым механизмом, который привел к значительному выявлению этого явления у мышей. Однако применимость и результаты этого подхода на людях далеки от совершенства. Технический прогресс обеспечивает эффективные механизмы, которые могут быть использованы для улучшения биологической системы.

В недавних исследованиях биоинженеры использовали биоинженерные технологии для улучшения побурения жировой ткани. Инъекция макрофагов M2 AT (ATM) трансгенных мышей mwRIP140KD, специфического нокдауна RIP140, связанного с активацией поляризации M1, у мышей дикого типа, страдающих ожирением, получавших HFD, может восстановить нарушения, вызванные ожирением, путем индукции побурения [133].

Полученные из WAT стволовые клетки (ASC) человека и крысы могут быть дифференцированы в BAT в условиях побурения в трехмерном (3D) гидрогеле из полиэтиленгликоля (PEG) [134].

В дополнение к биоинженерии, была исследована область трансплантации или реимплантации BAT,

также называемых бывшими BAT, для увеличения этой эндогенной ткани. Собранный жир из scWAT дифференцируется в бежевый жир, а затем повторно имплантируется в ту же область, способствуя локальному увеличению BAT, что приводит к отличным результатам [135].

Еще одной стратегией, исследуемой в настоящее время, является использование микроиглового пластыря, направленного на менее инвазивную процедуру, для непосредственного воздействия веществ, вызывающих побурение, на кожу, что приводит к побурению этой ткани [136].

Эти стратегии направлены на то, чтобы способствовать увеличению эндогенной BAT, а также ее активности с помощью применимого метода, снижая степень инвазивности и риск отторжения организмом.

Трансплантации BAT, модифицированных термогенных клеток-предшественников и адипоцитов уделяется большое внимание для лечения ожирения и метаболических нарушений. Однако, несмотря на то, что термогенный и метаболический потенциал сохраняется на ранних стадиях после трансплантации, побеление трансплантата из бурого жира происходит при значительном нарушении метаболической функции [137].

Заключение

Хотя целенаправленное воздействие на метаболизм бурой жировой ткани является многообещающим в качестве потенциального подхода к лечению ожирения, необходимы дальнейшие исследования, чтобы раскрыть сложные биологические особенности различных типов жировой ткани и выяснить молекулярные пути, управляющие их взаимопревращением. Подобные исследования проложат путь к разработке более эффективных и целенаправленных терапевтических вмешательств в борьбе с ожирением. Будущие

исследования должны основываться на междисциплинарном подходе к изучению молекулярных механизмов, регулирующих метаболизм жировой ткани, выявлению новых терапевтических мишеней и выяснению взаимодействий между жировой тканью и другими факторами. Всестороннее понимание пластичности жировой ткани имеет решающее значение для разработки персонализированных методов лечения ожирения и связанных с ним нарушений обмена веществ.

Литература | References

- Suplotova L. A., Alieva O. O., Dushina T. S., Makarova O. B. Obesity in the elderly: peculiarities of treatment in outpatient practice. *Obesity and metabolism*. 2023;20(2):140–148. (In Russ.) doi: 10.14341/omet12919.
Суплотова Л. А., Алиева О. О., Душина Т. С., Макарова О. Б. Ожирение у пожилых людей: особенности ведения в амбулаторной практике. *Ожирение и метаболизм*. 2023;20(2):140–148. doi: 10.14341/omet12919.
- Kim O. T., Drapkina O. M. Obesity epidemic through the prism of evolutionary processes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):3109. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2022–3109.
Ким О. Т., Драпкина О. М. Эпидемия ожирения через призму эволюционных процессов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1):3109. doi: 10.15829/1728–8800–2022–3109.
- World Health Organization Obesity and Overweight. Available at: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed on 28 June 2024)
- Peng Y., Zhao L., Li M. et al. Plasticity of Adipose Tissues: Interconversion among White, Brown, and Beige Fat and Its Role in Energy Homeostasis. *Biomolecules*. 2024;14(4):483. doi: 10.3390/biom14040483.
- Eliashevich S. O., Orekhova A. V., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M. The problem of excess sugar consumption: culinary and medical aspects. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(4):3929. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2024–3929.
Елиашевич С. О., Орехова А. В., Концевая А. В., Драпкина О. М. Проблема избыточного потребления сахара: кулинарные и медицинские аспекты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(4):3929. doi: 10.15829/1728–8800–2024–3929.
- Czech M. P. Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes. *Mol Metab*. 2020;34:27–42. doi: 10.1016/j.molmet.2019.12.014.
- Schirinz V., Poli C., Berteotti C., Leone A. Browning of Adipocytes: A Potential Therapeutic Approach to Obesity. *Nutrients*. 2023;15(9):2229. doi: 10.3390/nu15092229.
- Yaribeygi H., Maleki M., Sathyapalan T., Jamialahmadi T., Sahebkar A. Pathophysiology of Physical Inactivity-Dependent Insulin Resistance: A Theoretical Mechanistic Review Emphasizing Clinical Evidence. *J Diabetes Res*. 2021;2021:7796727. doi: 10.1155/2021/7796727.
- Drapkina O. M., Kim O. T. Is brown adipose tissue a new target for obesity therapy? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2860. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2021–2860.
Драпкина О. М., Ким О. Т. Бурая жировая ткань – новая мишень борьбы с ожирением? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2860. doi: 10.15829/1728–8800–2021–2860.
- Romantsova T. I. Adipose tissue: colors, depots and functions. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):282–301. (In Russ.) doi: 10.14341/omet12748.
Романцова Т. И. Жировая ткань: цвета, депо и функции. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):282–301. doi: 10.14341/omet12748.
- Timofeev Yu. S., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M. Circulating biological markers of obesity: towards a systems approach. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3551. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2023–3551.
Тимофеев Ю. С., Джиоева О. Н., Драпкина О. М. Циркулирующие биологические маркеры ожирения: на пути к системному подходу. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(4):3551. doi: 10.15829/1728–8800–2023–3551.
- Kurmaev D. P., Bulgakova S. V., Treneva E. V. Sarcopenic obesity – a current problem of modern geriatrics. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2022;(4):228–235. (In Russ.) doi: 10.37586/2686–8636–4–2022–228–235.
Курмаев Д. П., Булгакова С. В., Тренева Е. В. Саркопеническое ожирение – актуальная проблема современной гериатрии. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2022;(4):228–235. doi: 10.37586/2686–8636–4–2022–228–235.
- Samoilova Yu. G., Matveeva M. V., Khoroshunova E. A. et al. Cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes and sarcopenia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(1):3655. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2024–3655.
Самойлова Ю. Г., Матвеева М. В., Хорошунова Е. А. и др. Кардиометаболические факторы риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и саркопенией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(1):3655. doi: 10.15829/1728–8800–2024–3655. []
- Kurmaev D. P., Bulgakova S. V., Treneva E. V. et al. Nutritional support in a comprehensive program of prevention and treatment of sarcopenia. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2023;(1):29–38. (In Russ.) doi: 10.37586/2686–8636–1–2023–29–38.
Курмаев Д. П., Булгакова С. В., Тренева Е. В. и др. Нутритивная поддержка в комплексной программе профилактики и лечения саркопении. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2023;(1):29–38. doi: 10.37586/2686–8636–1–2023–29–38.
- Kurmaev D. P., Bulgakova S. V., Treneva E. V. Bioimpedance analysis of body composition and phase angle for the diagnosis of sarcopenia and frailty (Literature review). *Advances in Gerontology*. 2022;35(2):294–301. (In Russ.) doi: 10.34922/AE.2022.35.2.014.
Курмаев Д. П., Булгакова С. В., Захарова Н. О. Биоимпедансный анализ состава тела и фазовый угол в диагностике саркопении и старческой астении (обзор литературы). *Успехи геронтологии*. 2022;35(2):294–301. doi: 10.34922/AE.2022.35.2.014.
- Sheberova E. V., Silanteva N. K., Agababian T. A. et al. Role of computed tomography in sarcopenia detection. *Siberian Journal of Oncology*. 2023;22(3):125–133. (In Russ.) doi: 10.21294/1814–4861–2023–22–3–125–133.
Шеберова Е. В., Силантьева Н. К., Агабабян Т. А. и др. Роль компьютерной томографии в диагностике саркопении. *Сибирский онкологический журнал*. 2023;22(3):125–133. doi: 10.21294/1814–4861–2023–22–3–125–133.
- Bulgakova S. V., Kurmaev D. P., Silyutina M. V. et al. The contribution of the endocrine system to the development of osteoporosis in the elderly and senile (review). *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(3):308–321. (In Russ.) doi: 10.18413/2658–6533–2021–7–3–0–9.
Булгакова С. В., Курмаев Д. П., Силютин М. В. и др. Вклад эндокринной системы в развитие остеопороза у лиц пожилого и старческого возраста (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2021;7(3):308–321. doi: 10.18413/2658–6533–2021–7–3–0–9.
- Kokov A. N., Brel N. K., Masenko V. L. et al. Quantitative assessment of visceral adipose depot in patients with

- ischemic heart disease by using of modern tomographic methods. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;(3):113–119. (In Russ.) doi: 10.17802/2306–1278–2017–6–3–113–119.
- Коков А. Н., Брель Н. К., Масенко В. Л. и др. Количественная оценка висцерального жирового депо у больных ишемической болезнью сердца с использованием современных томографических методов. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;(3):113–119. doi: 10.17802/2306–1278–2017–6–3–113–119.
19. Brel N. K., Kokov A. N., Gruzdeva O. V. Advantages and disadvantages of different methods for diagnosis of visceral obesity. *Obesity and metabolism*. 2018;15(4):3–8. (In Russ.) doi: 10.14341/omet9510.
Брель Н. К., Коков А. Н., Груздева О. В. Достоинства и ограничения различных методов диагностики висцерального ожирения. Ожирение и метаболизм. 2018;15(4):3–8. doi: 10.14341/omet9510.
 20. Machado S. A., Pasquarelli-do-Nascimento G., da Silva D. S. et al. Browning of the white adipose tissue regulation: new insights into nutritional and metabolic relevance in health and diseases. *Nutr Metab (Lond)*. 2022;19(1):61. doi: 10.1186/s12986–022–00694–0.
 21. Auger C., Kajimura S. Adipose Tissue Remodeling in Pathophysiology. *Annu Rev Pathol*. 2023;18:71–93. doi: 10.1146/annurev-pathol-042220–023633.
 22. Blackwell J. A., Stanford K. I. Exercise-induced inter-tissue communication: adipose tissue and the heart. *Curr Opin Physiol*. 2023;31:100626. doi: 10.1016/j.cophys.2022.100626.
 23. Longo M., Zatterale F., Naderi J. et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2358. doi: 10.3390/ijms20092358.
 24. Galgani J. E., Moro C., Ravussin E. Metabolic flexibility and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295(5): E1009–E1017. doi: 10.1152/ajpendo.90558.2008.
 25. Scheel A. K., Espelage L., Chadt A. Many Ways to Rome: Exercise, Cold Exposure and Diet-Do They All Affect BAT Activation and WAT Browning in the Same Manner?. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):4759. doi: 10.3390/ijms23094759.
 26. Kahn B. B., Flier J. S. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(4):473–481. doi: 10.1172/JCI10842.
 27. Priest C., Tontonoz P. Inter-organ cross-talk in metabolic syndrome. *Nat Metab*. 2019;1(12):1177–1188. doi: 10.1038/s42255–019–0145–5.
 28. Cheung B. M., Cheung T. T., Samaranayake N. R. Safety of antiobesity drugs. *Ther Adv Drug Saf*. 2013;4(4):171–181. doi: 10.1177/2042098613489721.
 29. Fabbrini E., Yoshino J., Yoshino M. et al. Metabolically normal obese people are protected from adverse effects following weight gain. *J Clin Invest*. 2015;125(2):787–795. doi: 10.1172/JCI78425.
 30. Stanford K. I., Middelbeek R. J., Goodyear L. J. Exercise Effects on White Adipose Tissue: Beiging and Metabolic Adaptations [published correction appears in *Diabetes*. 2015 Sep;64(9):3334. doi: 10.2337/db15–er09]. *Diabetes*. 2015;64(7):2361–2368. doi: 10.2337/db15–0227.
 31. Hall K. D., Kahan S. Maintenance of Lost Weight and Long-Term Management of Obesity. *Med Clin North Am*. 2018;102(1):183–197. doi: 10.1016/j.mcna.2017.08.012.
 32. Rubino D. M., Greenway F. L., Khalid U. et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(2):138–150. doi: 10.1001/jama.2021.23619.
 33. Wilding J. P. H., Batterham R. L., Calanna S. et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989–1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.
 34. Maurer S., Harms M., Boucher J. The colorful versatility of adipocytes: white-to-brown transdifferentiation and its therapeutic potential in humans. *FEBS J*. 2021;288(12):3628–3646. doi: 10.1111/febs.15470.
 35. Moriya K., Arnold J., LeBlanc J. Shivering and nonshivering thermogenesis in exercised cold-deacclimated rats. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1988;57(4):467–473. doi: 10.1007/BF00417995.
 36. Prunet-Marcassus B., Cousin B., Caton D., André M., Pénicaud L., Casteilla L. From heterogeneity to plasticity in adipose tissues: site-specific differences. *Exp Cell Res*. 2006;312(6):727–736. doi: 10.1016/j.yexcr.2005.11.021.
 37. Morrison S. F., Madden C. J., Tupone D. Central control of brown adipose tissue thermogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3(5):5. doi: 10.3389/fendo.2012.00005.
 38. Mota-Rojas D., Ghezzi M. D., Hernández-Ávalos I., et al. Hypothalamic Neuromodulation of Hypothermia in Domestic Animals. *Animals (Basel)*. 2024;14(3):513. doi: 10.3390/ani14030513.
 39. Oka T. Stress-induced hyperthermia and hypothermia. *Handb Clin Neurol*. 2018;157:599–621. doi: 10.1016/B978–0–444–64074–1.00035–5.
 40. Nagashima K., Nakai S., Tanaka M., Kanosue K. Neuronal circuitries involved in thermoregulation. *Auton Neurosci*. 2000;85(1–3):18–25. doi: 10.1016/S1566–0702(00)00216–2.
 41. Macht M. B., Kuhn R. A. Responses to thermal stimuli mediated through the isolated spinal cord. *Arch Neurol Psychiatry*. 1948;59(6):754–778. doi: 10.1001/archneurpsyc.1948.02300410065004.
 42. Brück K. (1989). Thermal Balance and the Regulation of Body Temperature. In: Schmidt, R. F., Thews, G. (eds) *Human Physiology*. Springer, Berlin, Heidelberg. doi: 10.1007/978–3–642–73831–9_25.
 43. MacKenzie M. A., Hermus A. R., Wollersheim H. C. et al. Poikilothermia in man: pathophysiology and clinical implications. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70(4):257–268. doi: 10.1097/00005792–199107000–00003.
 44. Ko H. Y., Huh S. (2021). Thermoregulatory Impairment. In: *Handbook of Spinal Cord Injuries and Related Disorders*. Springer, Singapore. doi: 10.1007/978–981–16–3679–0_30.
 45. Perez L. C., Perez L. T., Nene Y., Umpierrez G. E., Davis G. M., Pasquel F. J. Interventions associated with brown adipose tissue activation and the impact on energy expenditure and weight loss: A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1037458. doi: 10.3389/fendo.2022.1037458.
 46. Goodpaster B. H., Sparks L. M. Metabolic Flexibility in Health and Disease. *Cell Metab*. 2017;25(5):1027–1036. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.015.
 47. Ziqubu K., Mazibuko-Mbeje S. E., Mthembu S. X. H. et al. Anti-Obesity Effects of Metformin: A Scoping Review Evaluating the Feasibility of Brown Adipose Tissue as a Therapeutic Target. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2227. doi: 10.3390/ijms24032227.
 48. Lee K. Y., Luong Q., Sharma R., Dreyfuss J. M., Ussar S., Kahn C. R. Developmental and functional heterogeneity

- of white adipocytes within a single fat depot. *EMBO J.* 2019;38(3): e99291. doi: 10.15252/embj.201899291.
49. Gesta S., Tseng Y. H., Kahn C. R. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source [published correction appears in *Cell*. 2008 Oct 17;135(2):366]. *Cell*. 2007;131(2):242–256. doi: 10.1016/j.cell.2007.10.004.
 50. Bryant N. J., Govers R., James D. E. Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3(4):267–277. doi: 10.1038/nrm782.
 51. Abel E. D., Peroni O., Kim J. K. et al. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature*. 2001;409(6821):729–733. doi: 10.1038/35055575.
 52. Minokoshi Y., Kahn C. R., Kahn B. B. Tissue-specific ablation of the GLUT4 glucose transporter or the insulin receptor challenges assumptions about insulin action and glucose homeostasis. *J Biol Chem.* 2003;278(36):33609–33612. doi: 10.1074/jbc.R300019200.
 53. James D. E., Burleigh K. M., Kraegen E. W. Time dependence of insulin action in muscle and adipose tissue in the rat in vivo. An increasing response in adipose tissue with time. *Diabetes*. 1985;34(10):1049–1054. doi: 10.2337/diab.34.10.1049.
 54. Kotani K., Peroni O. D., Minokoshi Y., Boss O., Kahn B. B. GLUT4 glucose transporter deficiency increases hepatic lipid production and peripheral lipid utilization. *J Clin Invest.* 2004;114(11):1666–1675. doi: 10.1172/JCI21341.
 55. Nielsen T. S., Jessen N., Jørgensen J. O., Møller N., Lund S. Dissecting adipose tissue lipolysis: molecular regulation and implications for metabolic disease. *J Mol Endocrinol.* 2014;52(3): R199–R222. doi: 10.1530/JME-13-0277.
 56. Singh R., Barrios A., Dirakvand G., Pervin S. Human Brown Adipose Tissue and Metabolic Health: Potential for Therapeutic Avenues. *Cells*. 2021;10(11):3030. doi: 10.3390/cells10113030.
 57. Rosenwald M., Wolfrum C. The origin and definition of brite versus white and classical brown adipocytes. *Adipocyte*. 2014;3(1):4–9. doi: 10.4161/adip.26232.
 58. Bartness T. J., Vaughan C. H., Song C. K. Sympathetic and sensory innervation of brown adipose tissue. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34 Suppl 1(0 1): S36–S42. doi: 10.1038/ijo.2010.182.
 59. Townsend K. L., Tseng Y. H. Brown fat fuel utilization and thermogenesis. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25(4):168–177. doi: 10.1016/j.tem.2013.12.004.
 60. McNeill B. T., Morton N. M., Stimson R. H. Substrate Utilization by Brown Adipose Tissue: What's Hot and What's Not?. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:571659. doi: 10.3389/fendo.2020.571659.
 61. Dallner O. S., Chernogubova E., Brolinson K. A., Bengtsson T. Beta3-adrenergic receptors stimulate glucose uptake in brown adipocytes by two mechanisms independently of glucose transporter 4 translocation. *Endocrinology*. 2006;147(12):5730–5739. doi: 10.1210/en.2006-0242.
 62. Ouellet V., Labbé S. M., Blondin D. P. et al. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *J Clin Invest.* 2012;122(2):545–552. doi: 10.1172/JCI60433.
 63. Saari T. J., Raiko J., U-Din M. et al. Basal and cold-induced fatty acid uptake of human brown adipose tissue is impaired in obesity. *Sci Rep.* 2020;10(1):14373. doi: 10.1038/s41598-020-71197-2.
 64. Cuevas-Ramos D., Mehta R., Aguilar-Salinas C. A. Fibroblast Growth Factor 21 and Browning of White Adipose Tissue. *Front Physiol.* 2019;10:37. doi: 10.3389/fphys.2019.00037.
 65. Wu J., Boström P., Sparks L. M. et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012;150(2):366–376. doi: 10.1016/j.cell.2012.05.016.
 66. Zuriaga M. A., Fuster J. J., Gokce N., Walsh K. Humans and Mice Display Opposing Patterns of “Browning” Gene Expression in Visceral and Subcutaneous White Adipose Tissue Depots. *Front Cardiovasc Med.* 2017;4:27. doi: 10.3389/fcvm.2017.00027.
 67. Shao M., Wang Q. A., Song A. et al. Cellular Origins of Beige Fat Cells Revisited. *Diabetes*. 2019;68(10):1874–1885. doi: 10.2337/db19-0308.
 68. Müller S., Perdikari A., Dapito D. H. et al. ESRRG and PERM1 Govern Mitochondrial Conversion in Brite/Beige Adipocyte Formation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:387. doi: 10.3389/fendo.2020.00387.
 69. Ricquier D., Bouillaud F. The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP. *Biochem J.* 2000;345 Pt 2(Pt 2):161–179. doi: 10.1042/bj3450161.
 70. Ježek P., Jabůrek M., Porter R. K. Uncoupling mechanism and redox regulation of mitochondrial uncoupling protein 1 (UCP1). *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2019;1860(3):259–269. doi: 10.1016/j.bbabo.2018.11.007.
 71. Villarroya F., Peyrou M., Giral M. Transcriptional regulation of the uncoupling protein-1 gene. *Biochimie*. 2017;134:86–92. doi: 10.1016/j.biochi.2016.09.017.
 72. Kazak L., Chouchani E. T., Jedrychowski M. P. et al. A creatine-driven substrate cycle enhances energy expenditure and thermogenesis in beige fat. *Cell*. 2015;163(3):643–655. doi: 10.1016/j.cell.2015.09.035.
 73. Sun Y., Rahbani J. F., Jedrychowski M. P. et al. Mitochondrial TNAP controls thermogenesis by hydrolysis of phosphocreatine. *Nature*. 2021;593(7860):580–585. doi: 10.1038/s41586-021-03533-z.
 74. Kim Y. H., Lee J. H., Yeung J. L. et al. Thermogenesis-independent metabolic benefits conferred by isocaloric intermittent fasting in ob/ob mice. *Sci Rep.* 2019;9(1):2479. doi: 10.1038/s41598-019-39380-2.
 75. Angueira A. R., Sakers A. P., Holman C. D. et al. Defining the lineage of thermogenic perivascular adipose tissue. *Nat Metab.* 2021;3(4):469–484. doi: 10.1038/s42255-021-00380-0.
 76. Sakers A., De Siqueira M. K., Seale P., Villanueva C. J. Adipose-tissue plasticity in health and disease. *Cell*. 2022;185(3):419–446. doi: 10.1016/j.cell.2021.12.016.
 77. Wu J., Jun H., McDermott J. R. Formation and activation of thermogenic fat. *Trends Genet.* 2015;31(5):232–238. doi: 10.1016/j.tig.2015.03.003.
 78. Gaudry M. J., Jastroch M., Treberg J. R. et al. Inactivation of thermogenic UCP1 as a historical contingency in multiple placental mammal clades. *Sci Adv.* 2017;3(7): e1602878. doi: 10.1126/sciadv.1602878.
 79. Periasamy M., Maurya S. K., Sahoo S. K. et al. Role of SERCA Pump in Muscle Thermogenesis and Metabolism. *Compr Physiol.* 2017;7(3):879–890. doi: 10.1002/cphy.c160030.
 80. Connell N. J., Doligkeit D., Andriessen C. et al. No evidence for brown adipose tissue activation after creatine supplementation in adult vegetarians. *Nat Metab.* 2021;3(1):107–117. doi: 10.1038/s42255-020-00332-0.
 81. Mottillo E. P., Balasubramanian P., Lee Y. H., Weng C., Kershaw E. E., Granneman J. G. Coupling of lipolysis and de novo lipogenesis in brown, beige, and white adipose

- tissues during chronic β 3-adrenergic receptor activation. *J Lipid Res.* 2014;55(11):2276–2286. doi: 10.1194/jlr.M050005.
82. Divakaruni A. S., Wiley S. E., Rogers G. W. et al. Thiazolidinediones are acute, specific inhibitors of the mitochondrial pyruvate carrier. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(14):5422–5427. doi: 10.1073/pnas.1303360110.
 83. Harrison S. A., Alkhouiri N., Davison B. A. et al. Insulin sensitizer MSDC-0602K in non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *J Hepatol.* 2020;72(4):613–626. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.023.
 84. Palmer A. K., Tchkonja T., LeBrasseur N.K., Chini E. N., Xu M., Kirkland J. L. Cellular Senescence in Type 2 Diabetes: A Therapeutic Opportunity. *Diabetes.* 2015;64(7):2289–2298. doi: 10.2337/db14–1820.
 85. Kurmaev D. P., Bulgakova S. V., Treneva E. V. Insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and sarcopenia. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2024;(2):141–148. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-222–2–141–148.
Курмаев Д. П., Булгакова С. В., Тренива Е. В. Инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа и саркопения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2024;(2):141–148. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-222–2–141–148.
 86. Caso G., McNurlan M.A., Mileva I., Zemlyak A., Mynarcik D. C., Gelato M. C. Peripheral fat loss and decline in adipogenesis in older humans. *Metabolism.* 2013;62(3):337–340. doi: 10.1016/j.metabol.2012.08.007.
 87. Nguyen H. P., Lin F., Yi D. et al. Aging-dependent regulatory cells emerge in subcutaneous fat to inhibit adipogenesis. *Dev Cell.* 2021;56(10):1437–1451.e3. doi: 10.1016/j.devcel.2021.03.026.
 88. Yamamuro T., Kawabata T., Fukuhara A. et al. Age-dependent loss of adipose Rubicon promotes metabolic disorders via excess autophagy. *Nat Commun.* 2020;11(1):4150. doi: 10.1038/s41467–020–17985-w.
 89. Tan C. Y., Virtue S., Bidault G. et al. Brown Adipose Tissue Thermogenic Capacity Is Regulated by Elov16. *Cell Rep.* 2015;13(10):2039–2047. doi: 10.1016/j.celrep.2015.11.004.
 90. Zoico E., Rubele S., De Caro A. et al. Brown and Beige Adipose Tissue and Aging. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:368. doi: 10.3389/fendo.2019.00368.
 91. Becerril S., Gómez-Ambrosi J., Martín M. et al. Role of PRDM16 in the activation of brown fat programming. Relevance to the development of obesity. *Histol Histopathol.* 2013;28(11):1411–1425. doi: 10.14670/HH-28.1411.
 92. Lim S., Park J., Um J. Y. Ginsenoside Rb1 Induces Beta 3 Adrenergic Receptor-Dependent Lipolysis and Thermogenesis in 3T3-L1 Adipocytes and db/db Mice. *Front Pharmacol.* 2019;10:1154. doi: 10.3389/fphar.2019.01154.
 93. Kanazawa S. Does global warming contribute to the obesity epidemic?. *Environ Res.* 2020;182:108962. doi: 10.1016/j.envres.2019.108962.
 94. van Marken Lichtenbelt W. D., Vanhommerig J. W., Smulders N. M. et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men [published correction appears in N Engl J Med. 2009 Apr 30;360(18):1917]. *N Engl J Med.* 2009;360(15):1500–1508. doi: 10.1056/NEJMoa0808718.
 95. Labbé S. M., Mouchiroud M., Caron A. et al. mTORC1 is Required for Brown Adipose Tissue Recruitment and Metabolic Adaptation to Cold. *Sci Rep.* 2016;6:37223. doi: 10.1038/srep37223.
 96. Orava J., Nuutila P., Noponen T. et al. Blunted metabolic responses to cold and insulin stimulation in brown adipose tissue of obese humans. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(11):2279–2287. doi: 10.1002/oby.20456.
 97. Lee P., Swarbrick M. M., Ho K. K. Brown adipose tissue in adult humans: a metabolic renaissance. *Endocr Rev.* 2013;34(3):413–438. doi: 10.1210/er.2012–1081.
 98. Sharp L. Z., Shinoda K., Ohno H. et al. Human BAT possesses molecular signatures that resemble beige/brite cells. *PLoS One.* 2012;7(11): e49452. doi: 10.1371/journal.pone.0049452.
 99. Mo Q., Salley J., Roshan T., et al. Identification and characterization of a supraclavicular brown adipose tissue in mice. *JCI Insight.* 2017;2(11): e93166. doi: 10.1172/jci.insight.93166.
 100. de Jong J. M. A., Sun W., Pires N. D. et al. Human brown adipose tissue is phenocopied by classical brown adipose tissue in physiologically humanized mice [published correction appears in Nat Metab. 2019 Sep;1(9):927. doi: 10.1038/s42255–019–0119–7]. *Nat Metab.* 2019;1(8):830–843. doi: 10.1038/s42255–019–0101–4.
 101. Danysz W., Han Y., Li F. et al. Browning of white adipose tissue induced by the β 3 agonist CL-316,243 after local and systemic treatment – PK-PD relationship. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864(9 Pt B):2972–2982. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.06.007.
 102. Jimenez M., Barbatelli G., Allevi R. et al. Beta 3-adrenoceptor knockout in C57BL/6J mice depresses the occurrence of brown adipocytes in white fat. *Eur J Biochem.* 2003;270(4):699–705. doi: 10.1046/j.1432–1033.2003.03422.x
 103. Herz C. T., Kiefer F. W. Adipose tissue browning in mice and humans. *J Endocrinol.* 2019;241(3): R97–R109. doi: 10.1530/JOE-18–0598.
 104. Cypess A. M., Weiner L. S., Roberts-Toler C. et al. Activation of human brown adipose tissue by a β 3-adrenergic receptor agonist. *Cell Metab.* 2015;21(1):33–38. doi: 10.1016/j.cmet.2014.12.009.
 105. O'Mara A. E., Johnson J. W., Linderman J. D. et al. Chronic mirabegron treatment increases human brown fat, HDL cholesterol, and insulin sensitivity. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2209–2219. doi: 10.1172/JCI131126.
 106. O'Mara A. E., Johnson J. W., Linderman J. D. et al. Chronic mirabegron treatment increases human brown fat, HDL cholesterol, and insulin sensitivity. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2209–2219. doi: 10.1172/JCI131126
 107. Matsushita M., Nirengi S., Hibi M. et al. Diurnal variations of brown fat thermogenesis and fat oxidation in humans. *Int J Obes (Lond).* 2021;45(11):2499–2505. doi: 10.1038/s41366–021–00927-x.
 108. Halpern B., Mancini M. C., Bueno C. et al. Melatonin Increases Brown Adipose Tissue Volume and Activity in Patients With Melatonin Deficiency: A Proof-of-Concept Study. *Diabetes.* 2019;68(5):947–952. doi: 10.2337/db18–0956.
 109. Agil A., Navarro-Alarcon M., Ali F. A. Z. et al. Melatonin Enhances the Mitochondrial Functionality of Brown Adipose Tissue in Obese-Diabetic Rats. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(9):1482. doi: 10.3390/antiox10091482.
 110. Kosareva O. V., Bulgakova S. V., Dolgikh Yu. A. et al. Modern approach to the prevention of type 2 diabetes in the elderly. *Advances in Gerontology.* 2023;36(4):547–554. (In Russ.) doi: 10.34922/AE.2023.36.4.013.
Косарева О. В., Булгакова С. В., Долгих Ю. А. и др. Современный подход к профилактике сахарного диабета 2-го типа у пожилых. *Успехи геронтологии.* 2023;36(4):547–554. doi: 10.34922/AE.2023.36.4.013.

111. Lv Z., Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:191. doi: 10.3389/fendo.2020.00191.
112. Prattichizzo F., Giuliani A., Mensà E. et al. Pleiotropic effects of metformin: Shaping the microbiome to manage type 2 diabetes and postpone ageing. *Ageing Res Rev*. 2018;48:87–98. doi: 10.1016/j.arr.2018.10.003.
113. Kim E.K., Lee S.H., Jhun J. Y. et al. Metformin Prevents Fatty Liver and Improves Balance of White/Brown Adipose in an Obesity Mouse Model by Inducing FGF21. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:5813030. doi: 10.1155/2016/5813030.
114. Karise I., Bargut T. C., Del Sol M., Aguila M. B., Mandarim-de-Lacerda C. A. Metformin enhances mitochondrial biogenesis and thermogenesis in brown adipocytes of mice. *Biomed Pharmacother*. 2019;111:1156–1165. doi: 10.1016/j.biopha.2019.01.021.
115. Silvester A. J., Aseer K. R., Yun J. W. Dietary polyphenols and their roles in fat browning. *J Nutr Biochem*. 2019;64:1–12. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.09.028.
116. Zhang X., Li X., Fang H. et al. Flavonoids as inducers of white adipose tissue browning and thermogenesis: signalling pathways and molecular triggers. *Nutr Metab (Lond)*. 2019;16:47. doi: 10.1186/s12986-019-0370-7.
117. Wang S., Liang X., Yang Q. et al. Resveratrol induces brown-like adipocyte formation in white fat through activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) α 1. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(6):967–976. doi: 10.1038/ijo.2015.23.
118. Saito M., Matsushita M., Yoneshiro T., Okamatsu-Ogura Y. Brown Adipose Tissue, Diet-Induced Thermogenesis, and Thermogenic Food Ingredients: From Mice to Men. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:222. doi: 10.3389/fendo.2020.00222.
119. Valente A., Carrillo A. E., Tzatzarakis M. N. et al. The absorption and metabolism of a single L-menthol oral versus skin administration: Effects on thermogenesis and metabolic rate. *Food Chem Toxicol*. 2015;86:262–273. doi: 10.1016/j.fct.2015.09.018.
120. Jiang J., Emont M. P., Jun H. et al. Cinnamaldehyde induces fat cell-autonomous thermogenesis and metabolic reprogramming. *Metabolism*. 2017;77:58–64. doi: 10.1016/j.metabol.2017.08.006.
121. Li G., Xie C., Lu S. et al. Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota. *Cell Metab*. 2017;26(4):672–685.e4. doi: 10.1016/j.cmet.2017.08.019.
122. Ma Q., Zhou X., Hu L., Chen J., Zhu J., Shan A. Leucine and isoleucine have similar effects on reducing lipid accumulation, improving insulin sensitivity and increasing the browning of WAT in high-fat diet-induced obese mice. *Food Funct*. 2020;11(3):2279–2290. doi: 10.1039/c9fo03084k.
123. Dohlmann T. L., Hindso M., Dela F., Helge J. W., Larsen S. High-intensity interval training changes mitochondrial respiratory capacity differently in adipose tissue and skeletal muscle. *Physiol Rep*. 2018;6(18):e13857. doi: 10.14814/phy2.13857.
124. Otero-Díaz B., Rodríguez-Flores M., Sánchez-Muñoz V. et al. Exercise Induces White Adipose Tissue Browning Across the Weight Spectrum in Humans. *Front Physiol*. 2018;9:1781. doi: 10.3389/fphys.2018.01781.
125. Powers S. K., Deminice R., Ozdemir M., Yoshihara T., Bomkamp M. P., Hyatt H. Exercise-induced oxidative stress: Friend or foe?. *J Sport Health Sci*. 2020;9(5):415–425. doi: 10.1016/j.jshs.2020.04.001.
126. Reddy A., Bozi L. H.M., Yaghi O. K. et al. pH-Gated Succinate Secretion Regulates Muscle Remodeling in Response to Exercise. *Cell*. 2020;183(1):62–75.e17. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.039.
127. Vosselman M. J., Hoeks J., Brans B. et al. Low brown adipose tissue activity in endurance-trained compared with lean sedentary men. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(12):1696–1702. doi: 10.1038/ijo.2015.130.
128. Martinez-Tellez B., Sanchez-Delgado G., Acosta F. M. et al. No evidence of brown adipose tissue activation after 24 weeks of supervised exercise training in young sedentary adults in the ACTIBATE randomized controlled trial. *Nat Commun*. 2022;13(1):5259. doi: 10.1038/s41467-022-32502-x.
129. Pinckard K. M., Shettigar V. K., Wright K. R. et al. A Novel Endocrine Role for the BAT-Released Lipokine 12,13-diHOME to Mediate Cardiac Function. *Circulation*. 2021;143(2):145–159. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049813.
130. Becic T., Studenik C., Hoffmann G. Exercise Increases Adiponectin and Reduces Leptin Levels in Prediabetic and Diabetic Individuals: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(4):97. doi: 10.3390/medsci6040097.
131. Kim K. H., Kim S. H., Min Y. K., Yang H. M., Lee J. B., Lee M. S. Acute exercise induces FGF21 expression in mice and in healthy humans. *PLoS One*. 2013;8(5):e63517. doi: 10.1371/journal.pone.0063517.
132. Li X. H., Liu L. Z., Chen L. et al. Aerobic exercise regulates FGF21 and NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis and inhibits atherosclerosis in mice. *PLoS One*. 2022;17(8):e0273527. doi: 10.1371/journal.pone.0273527.
133. Liu P. S., Lin Y. W., Burton F. H., Wei L. N. Injecting engineered anti-inflammatory macrophages therapeutically induces white adipose tissue browning and improves diet-induced insulin resistance. *Adipocyte*. 2015;4(2):123–128. doi: 10.4161/21623945.2014.981438.
134. Yang J. P., Anderson A. E., McCartney A. et al. Metabolically Active Three-Dimensional Brown Adipose Tissue Engineered from White Adipose-Derived Stem Cells. *Tissue Eng Part A*. 2017;23(7–8):253–262. doi: 10.1089/ten.TEA.2016.0399.
135. Blumenfeld N. R., Kang H. J., Fenzl A. et al. A direct tissue-grafting approach to increasing endogenous brown fat. *Sci Rep*. 2018;8(1):7957. doi: 10.1038/s41598-018-25866-y.
136. Zhang Y., Liu Q., Yu J. et al. Locally Induced Adipose Tissue Browning by Microneedle Patch for Obesity Treatment. *ACS Nano*. 2017;11(9):9223–9230. doi: 10.1021/acsnano.7b04348.
137. Zhu T., Chen X., Jiang S. Progress and obstacles in transplantation of brown adipose tissue or engineered cells with thermogenic potential for metabolic benefits. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1191278. doi: 10.3389/fendo.2023.1191278.