

Метаболические особенности и терапевтический потенциал бурой и «бежевой» жировой ткани

Кокшарова Е.О., Майоров А.Ю., Шестакова М.В., Дедов И.И.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН И.И. Дедов)

По данным Международной Диабетической Федерации (IDF), в России 10,9 млн больных страдают сахарным диабетом (СД), тогда как зарегистрировано всего около 4 млн пациентов; у 11,9 млн человек имеется нарушенная толерантность к глюкозе и нарушенная гликемия натощак [1].

Одним из наиболее весомых факторов риска развития СД 2 типа (СД2) является ожирение, которое усиливает имеющуюся инсулинорезистентность (ИР). Последняя является основным патогенетическим звеном СД2.

По современным представлениям, существует три типа жировой ткани: белая (white adipose tissue, WAT), бурая (brown adipose tissue, BAT) и «бежевая», последние две обладают термогенной функцией. По результатам проведенных исследований выяснены основные этапы развития адипоцитов, однако единой точки зрения на образование «бежевых» адипоцитов не получено. На данный момент активно изучается биология BAT и «бежевой» жировой ткани. Так, выявлены основные транскрипционные факторы/сигнальные пути/гормоны, способствующие развитию и активации данных тканей. Наиболее обсуждаемыми гормонами являются ирисин и фактор роста фибробластов 21 (FGF21). Выяснено положительное влияние BAT и «бежевой» жировой ткани на углеводный, липидный и энергетический обмены. Основными методами визуализации BAT являются ПЭТ-КТ с ^{18}F фтордезоксиглюкозой (^{18}F FDG) и МР-спектроскопия.

В условиях эпидемии ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (в том числе СД2), повышается интерес к изучению адипогенеза и возможностей влияния на данный процесс. BAT и «бежевая» жировая ткань могут быть мишенью для разработки препаратов против ожирения и СД2.

Ключевые слова: инсулинорезистентность; сахарный диабет 2 типа; бурая жировая ткань; «бежевая» жировая ткань

Metabolic characteristics and therapeutic potential of brown and 'beige' adipose tissues

Koksharova E.O., Mayorov A.Yu., Shestakova M.V., Dedov I.I.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

According to the International Diabetes Federation, 10.9 million people have diabetes mellitus (DM) in Russia; however, only up to 4 million are registered. In addition, 11.9 million people have impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose levels [1].

One of the significant risk factors for type 2 DM (T2DM) is obesity, which increases insulin resistance (IR). IR is the major pathogenetic link to T2DM.

According to current concepts, there are three types of adipose tissue: white adipose tissue (WAT), brown adipose tissue (BAT) and 'beige', of which the last two types have a thermogenic function. Some research results have revealed the main stages in the development of adipocytes; however, there is no general consensus regarding the development of 'beige' adipocytes. Furthermore, the biology of BAT and 'beige' adipose tissue is currently being intensively investigated, and some key transcription factors, signalling pathways and hormones that promote the development and activation of these tissues have been identified. The most discussed hormones are irisin and fibroblast growth factor 21, which have established positive effects on BAT and 'beige' adipose tissue with regard to carbohydrate, lipid and energy metabolism. The primary imaging techniques used to investigate BAT are PET-CT with ^{18}F -fluorodeoxyglucose and magnetic resonance spectroscopy.

With respect to the current obesity epidemic and associated diseases, including T2DM, there is a growing interest in investigating adipogenesis and the possibility of altering this process. BAT and 'beige' adipose tissue may be targets for developing drugs directed against obesity and T2DM.

Keywords: Insulin resistance; type 2 diabetes; brown adipose tissue; 'beige' adipose tissue

DOI: 10.14341/DM201445-15

Ожирение — это хроническое рецидивирующее заболевание, носящее характер эпидемии, распространенное во всех странах. Более того, ожирение тесно связано с развитием различных метаболических заболеваний. Ожирение и избыточная масса тела возникают из-за энергетического дисбаланса между поступлением калорий и их затратами.

Жировая ткань — важнейший метаболический орган, который традиционно классифицируется на 2 типа: белая (WAT) и бурая (BAT). WAT и BAT имеют различную анатомическую локализацию, морфологическую структуру, функции. Оба типа жировой ткани вовлечены в поддержание энергетического баланса. WAT преимущественно запасает энергию в виде триглицеридов, в то время как BAT рассеивает энергию в виде тепла в ходе холод- или диет-индуцированного термогенеза. Недавно был открыт новый тип жировой ткани — «бежевая» (beige/brite (brown in white)). Интересен тот факт, что в ответ на стимуляцию (холод и т.п.) «бежевые» адипоциты реагируют увеличением уровня термогенных маркеров.

В 1551 г. шведский натуралист Konrad Gessner впервые описал наличие BAT в межлопаточной области у сурков. С 1960-х гг. BAT стала рассцениваться как термогенный орган [2]. BAT рассеивает химическую энергию в виде тепла как проявление защитной функции во время холода или избыточного поступления пищи. Интерес к изучению биологии BAT появился несколько лет назад, так как терапевтический потенциал BAT может иметь положительный метаболический эффект при ожирении и ассоциированных с ним заболеваниях. На данный момент основным вопросом, обсуждаемым мировым научным сообществом, является возможность активировать или увеличить массу BAT у взрослых.

BAT эволюционно предназначена для образования тепла для защиты животных (млекопитающих) от гипотермии. Этот процесс называется «несократительный термогенез», особенно необходим во время спячки, в младенческом возрасте. Недавние исследования в области биологии BAT показали, что она может играть значительную роль в контроле энергетического гомеостаза и таким образом может служить новым направлением в разработке препаратов для лечения ожирения.

Ожирение является результатом хронического превышения поступления калорий над энергетическими затратами. Все препараты против ожирения направлены на уменьшение энергетических поступлений через угнетение аппетита или ингибирование кишечной абсорбции жиров. Однако у данных групп препаратов нередко является развитие побочных эффектов (депрессия, диспептические явления), что ставит определенную задачу по созданию альтернативных препаратов. Так как BAT обладает значимой мощностью рассеивать энергию и образовывать тепло при помощи разобщающего белка 1 (UCP1, термогенин) в митохондриях, влияние на BAT-ассоциированный термогенез может обусловить развитие нового направления для увеличения энергетических затрат.

В течение последних нескольких лет получены значительные результаты в изучении биологии BAT. Во-первых, инструментальное обследование, позитронно-эмиссионная томография-компьютерная томография (ПЭТ-КТ) с ^{18}F фтордезоксиглюкозой (^{18}FDG)), применяемое в онкологии, позволило выявить активную BAT у взрослых людей. Количество BAT обратно пропорционально ИМТ, что повышает вероятность того факта, что различия в количестве или активности термогенной функции BAT могут способствовать/препятствовать снижению веса [3]. Присутствие BAT ассоциировано с низким общим содержанием жировой ткани, низким риском сахарного диабета 2 типа (СД2). Во-вторых, исследования на животных моделях привели к лучшему пониманию этапов адипогенеза. Полученные данные свидетельствуют, что у людей и грызунов есть 2 вида UCP1-позитивных термогенных адипоцитов, имеющих разное происхождение: классические бурые адипоциты и так называемые «бежевые», последние расположены среди белых адипоцитов. В-третьих, выявлены некоторые транскрипционные регуляторы и сигнальные молекулы, под воздействием которых осуществляется бурый и «бежевый» адипогенез, благодаря чему появилась возможность «выращивать» BAT и «бежевые» адипоциты *in vivo*.

UCP1 и его роль в несократительном термогенезе

Несмотря на высокое содержание митохондрий и уровень клеточного «дыхания», бурые адипоциты имеют значительно более низкую способность к синтезу АТФ. Большинство клеток с отсутствием UCP продуцируют АТФ благодаря АТФ-синтетазе, используя протонный градиент через внутреннюю митохондриальную мембрану. В сравнении, бурые адипоциты экспрессируют значительно более низкий уровень АТФ-синтетазы и, напротив, используют UCP1, который ослабляет протонный градиент при помощи разобщения клеточного дыхания и митохондриального синтеза АТФ, что способствует термогенезу [4]. Хотя другие члены UCP-семейства (включая UCP2, UCP3) имеют гомологичную структуру с UCP1, но они не обеспечивают адаптивный термогенез *in vivo*. Следовательно, UCP1 играет первостепенную роль в несократительном термогенезе [5].

Экспрессия UCP1 не обязательно отражает термогенную активность бурых адипоцитов. В состоянии покоя активность термогенина обычно подавляется пуриновыми ди- и трифосфатными нуклеотидами. Пуриновые нуклеотиды, преимущественно АТФ, соединяются на стороне цитозоля с UCP1 и предотвращают транспорт протонов. Свободные жирные кислоты (СЖК) являются активаторами UCP1. Kirichok и соавт. использовали цельноклеточную «patch-clamp» технологию и выявила, что UCP1 — это анион жирной кислоты/ H^+ симпортер. Эта группа ученых обнаружила, что, хотя UCP1 неактивен из-за ингибирования АТФ, длинноцепочечные жирные кислоты могут приводить к обратному эф-

фекту — связываясь с цитоплазматической стороной UCP1, отменяют ингибирование активности UCP1 [6]. Одна молекула длинноцепочечной жирной кислоты связывается с белком UCP1, выступая в виде субстрата для транспорта одного иона водорода за транспортный цикл. Хотя анионы длинноцепочечных жирных кислот конкурируют с АТФ за связывание с UCP1, маловероятно, что они связываются с одной поверхностью UCP1 ввиду разности их структур. Данный факт требует более подробного изучения структурных особенностей UCP1 с целью использования возможности активации несократительного термогенеза.

СЖК-ассоциированный контроль активности UCP1 имеет фундаментальный смысл с физиологической точки зрения. СЖК — конечные продукты холодовой стимуляции или избыточного питания. В ответ на эти два физиологических стимула норэпинефрин высвобождается из терминалей симпатических окончаний и воздействует на адренергические рецепторы (AR), преимущественно на β 3-AR в BAT, активирует аденилатциклазу, повышая внутриклеточный уровень цАМФ, который является триггером инициации работы цАМФ-зависимой протеинкиназы. В свою очередь, протеинкиназа фосфорилирует гормончувствительную липазу и белки, связывающие липидные капли, например, перилины, приводя к гидролизу триглицеридов в липидных каплях BAT. СЖК образуются либо при помощи цАМФ-индуцированного липолиза или захвата из циркулирующего русла и далее последовательно утилизируются как субстрат β -окисления в бурых адипоцитах, а также являются субстратом для H^+ -транспорта UCP1. Для активации UCP1 уровни СЖК должны превышать уровни АТФ почти в 100 раз, как показано Fedorenko [6], подразумевая, что активность UCP1 подавляется при нормальных физиологических условиях.

Хотя трансгенная экспрессия UCP1 поддерживает митохондрии бурых адипоцитов в активном разобленном состоянии *in vivo*, усиленная экспрессия UCP1 может быть цитотоксичной для адипоцитов и служить причиной атрофии BAT. Действительно, усилия, предпринятые в 1930-е годы для использования химических разобщителей, таких как 2,4-динитрофенол, в качестве препарата против ожирения, оказались unsuccessful [7]. В связи с новыми данными будущие усилия для разгадки структурных детерминант, благодаря которым активность UCP1 контролируется АТФ или СЖК и другими метаболитами, могут привести к разработке стратегий по изобретению нового класса препаратов против ожирения.

Более 30 лет назад исследователи предположили, что BAT играет первостепенную роль не только в холод-индуцированном адаптивном термогенезе, но также и при диет-индуцированном термогенезе, при котором энергетические затраты возрастают в ответ на определенное питание, что защищает животных от ожирения. Дальнейшие исследования на генетически модифицированных мышинных моделях показали нарушения в несократительном термогенезе BAT, приводящие к ожирению и инсулинорезистентности (ИР). UCP1-нокаутные мыши

имеют характерную особенность — ожирение при нормальном температурном режиме [8].

Многочисленные исследования с использованием животных моделей в основном пытались приписать изменение в энергетическом балансе изменениям в транскрипции UCP1 в жировой ткани. Хотя UCP1, безусловно, является основным фактором, определяющим термогенный эффект BAT, существует множество других факторов, влияющих на этот процесс: нарушение окислительного фосфорилирования, поглощения жирных кислот и дальнейшего метаболизма, митохондриального биогенеза. Важно отметить, что уровень мРНК UCP1 не всегда отражает уровень самого белка и активность UCP1 [9]. Например, транскрипты UCP1 достаточно быстро индуцируются после обработки цАМФ (2–4 ч) или агонистами PPAR γ ; однако за столь быстрым повышением уровня UCP1 может последовать быстрое возвращение к базальным уровням, при прекращении соответствующей стимуляции. Вместе с тем, вышеперечисленные стимулирующие факторы вызывают медленное, но устойчивое повышение уровня белка UCP1, которое сохраняется в течение нескольких дней. Период полураспада мРНК UCP1 примерно 2,7 ч, тогда как белка UCP1 — 5–7 дней *in vivo*. Таким образом, биологическая значимость изменения уровней транскриптов UCP1 в функции BAT должна быть оценена совместно с другими параметрами.

Происхождение термогенных адипоцитов

Мезенхимальная клетка является начальной точкой в адипогенезе, далее образуются 2 пула предшественников: Myf5-положительные и Myf5-отрицательные. Myf5-положительные служат источником для бурого преадипоцита и миоцита, далее образуются зрелые клетки. Развитие же белых и «бежевых» адипоцитов происходит из Myf5-отрицательного предшественника [10].

На сегодняшний день неясным остается вопрос о том, происходят ли «бежевые» адипоциты из уже существующих белых адипоцитов или образуются *de novo* из группы предшественников [11]. Вышеперечисленные процессы называются браунингом (рис. 1). Cinti и соавт. показали, что большие унилокулярные белые адипоциты превращаются в «бежевые» в ответ на воздействие холода и стимуляции агонистами β -AR. Однако недавние исследования показали противоречивость полученных данных. Wang и соавт. в своем исследовании создали систему мечения зрелых адипоцитов и после воздействия низкими температурами выявили вновь образованные «бежевые» адипоциты [12].

Несколько ключевых транскрипционных регуляторов (в том числе PRDM16 и C/EBP β) управляют процессом образования либо BAT, либо скелетных миоцитов. В ходе опытов выявлено, что, действительно, предполагаемые бурые адипоциты с аблацией PRDM16 или C/EBP β преобразуются в клетки с фенотипом и экспрессией селективных маркеров скелетных миоцитов (миогенин

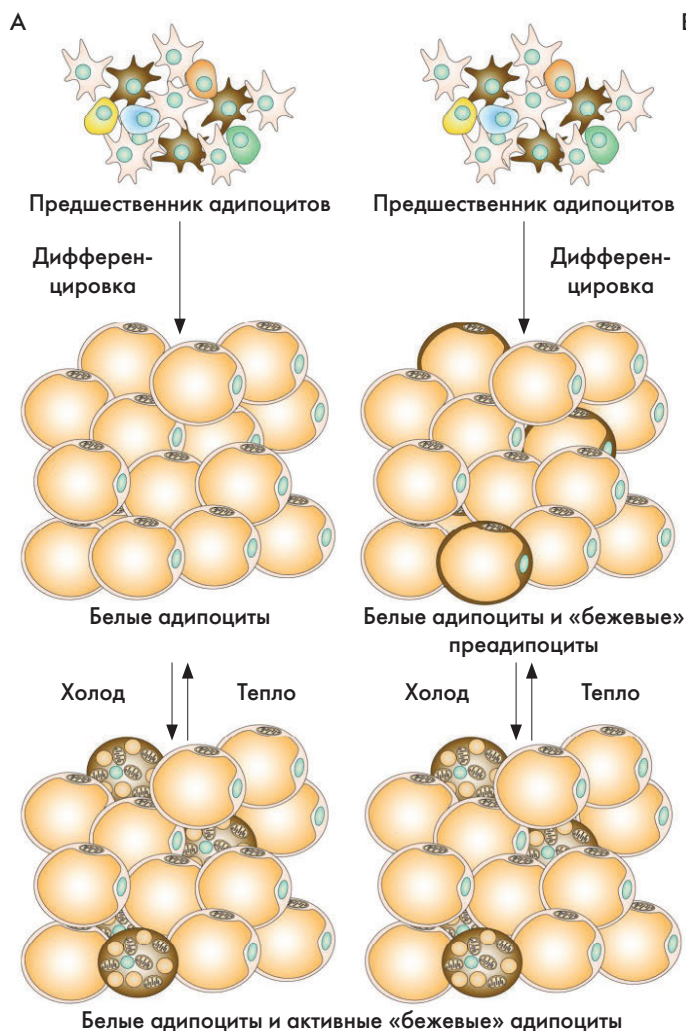


Рис. 1. Развитие «бежевых» адипоцитов: А – формирование из белых адипоцитов под воздействием холода; В – формирование из предшественников адипоцитов. Адаптировано из M. Rosenwald and C. Wolfrum. The origin and definition of brite versus white and classical brown adipocytes [13].

и др.) [14]. В противоположной ситуации, у миогенин-нокаутных мышей полностью отсутствует дифференцировка скелетных мышц, но имеется увеличенное депо ВАТ в межлопаточной области. Вместе эти данные согласуются с гипотезой, что бурые адипоциты и скелетные миоциты имеют общего предшественника.

«Бежевые» клетки, второй тип UCP1-положительных термогенных адипоцитов, встречаются скоплениями в подкожной жировой клетчатке взрослых животных, которые подверглись воздействию холода (длительного), агонистов β -АР, агонистов PPAR γ или физической нагрузки. Этот тип термогенных адипоцитов обладает многими биохимическими и морфологическими характеристиками классических бурых адипоцитов, в том числе множественными липидными каплями, большим содержанием митохондрий и экспрессией UCP1. Тем не менее, «бежевые» адипоциты возникают из Myf5-отрицательной линии клеток и, следовательно, имеют происхождение, отличное от бурых адипоцитов. Недавнее исследование показало, что Pdgfra (рецептор фактора роста тромбо-

цитов α) – положительные клетки-предшественники из абдоминальной подкожно-жировой клетчатки могут преобразовываться в UCP1-положительные адипоциты в ответ на стимуляцию агонистами β 3-АР in vivo [15]. У мышей около 62% адипоцитов паховой области образуются из Myf5-позитивных клеток, что указывает на высокую неоднородность адипогенных прекурсоров в подкожной жировой клетчатке [16].

Группа исследователей во главе со Spiegelman недавно выделили клональную популяцию «бежевых» клеток благодаря иммортализации стромально-сосудистой фракции подкожной жировой клетчатки мыши. Молекулярные особенности этих «бежевых» клеток существенно отличаются от таковой у белых адипоцитов. Тем не менее, почти все адипоциты подкожной жировой клетчатки могут стать UCP1-позитивными клетками у мышей при условии воздействия холодового фактора или обработки агонистом β 3-АР в течение длительного периода времени. Кроме того, все преадипоциты подкожной жировой клетчатки могут иметь маркеры бурых/«бежевых» клеток, в том числе UCP1, после длительного воздействия агонистов PPAR γ , даже если это произошло на постмитотических стадиях. Следовательно, пластичность между белыми и «бежевыми» адипоцитами может существовать на стадии предшественника.

Два типа термогенных адипоцитов также различны в уровнях экспрессии генов. Хотя «бежевые» клетки и классические бурые адипоциты имеют ряд общих генетических маркеров, таких как UCP1, Pgc1a, Cidea и PRDM16, эти типы клеток также обладают специфическими маркерами, которые, вероятно, отражают их происхождение [17]. Например, «бежевые» адипоциты не экспрессируют миоцит-специфичные гены – *Zic1*, *Lhx8* и *Eps11*, но имеют уникальные гены – *Cited1*, *Tmem26*, *CD137* и *Tbx1*.

Роль «бежевых» адипоцитов в энергетическом обмене

Оценка вклада только «бежевых» адипоцитов в несократительный термогенез представляется трудной. В ходе экспериментальных работ получены противоречивые результаты. С одной стороны, общее количество белка UCP1 в «бежевых» достаточно низкое, что составляет примерно 10% от количества данного белка в бурых адипоцитах. С другой стороны, на нокаутных мышках по рецептору костного морфогенетического белка (BMP) типа 1A с практически полной потерей ВАТ и активацией браунинга, доказано, что при коротком (48 ч) воздействии холодового фактора выявлялись нарушения несократительного термогенеза (склонность к гипотермии), а при продолжительном (11 дней) – температура тела поддерживалась на нормальном уровне. Данный факт указывает, что «бежевые» адипоциты могут в значительной мере способствовать несократительному термогенезу и, соответственно, расходу энергии, по крайней мере, у грызунов. Также было продемонстрировано, что мыши с увеличенным количеством «бежевой» жировой ткани

защищены от диет-индуцированного ожирения. К примеру, Fabp4 – PRDM16 трансгенные мыши со стимуляцией к браунингу и без изменений уровня UCP1 в BAT, обладают некоторыми особенностями: способность к усиленному термогенезу, ограниченное увеличение веса, улучшенная толерантность к глюкозе при диете с высоким содержанием жиров.

Расположение жировой ткани

Анатомическая локализация видов жировой ткани различна. WAT расположена по всему телу и подразделяется на 2 типичных вида – висцеральная и подкожная. Висцеральная ткань находится вокруг органов и играет своеобразную защитную функцию. В зависимости от локализации висцеральная WAT классифицируется на мезентериальную, ретроперитонеальную, перигонадную и салниковую жировую ткань. У людей подкожная WAT преимущественно располагается в бедренной и ягодичной областях и выполняет функцию термогенной защиты.

BAT расположена в области шеи, надключичной, паравerteбральной, подмышечной, медиастинальной, перикардальной, периренальной и перинадпочечниковой, трахео-эзофагеальной, межреберной и мезентериальной областях, что подтверждено гистологическими и инструментальными (ПЭТ-КТ) методами исследования [10].

Впервые «бежевые» адипоциты были обнаружены среди белых адипоцитов. Однако исследования по выявлению локализации «бежевых» адипоцитов малочисленны. На данный момент установлено, что у взрослых поверхностная жировая ткань шеи имеет характеристики (генетические маркеры) «бежевой» жировой ткани [18].

Цитологическое строение различных типов адипоцитов

Бурые адипоциты имеют полигональную форму, множество липидных капель, большое количество митохондрий (сравнимо с таковым в кардиомиоцитах) и центрально расположенное ядро. Белые адипоциты имеют округлую форму, большую липидную каплю и смещенное к периферии ядро. Морфология «бежевых» адипоцитов зависит от состояния последних: в базальном – имеют характеристики белых адипоцитов, при активации – бурых адипоцитов [11].

Особенности цитологического строения адипоцитов определяют функциональные различия. Основной характеристикой бурых и «бежевых» адипоцитов (в период активации) является способность к несократительному термогенезу.

Современные методы визуализации

BAT еще несколько лет назад описывалась как находка у новорожденных и животных, впадающих в спячку; у людей она имеет тенденцию к уменьшению с возрастом. Открытие активной BAT у здоровых взрослых возобновило интерес к ее изучению. С развитием технологий инструментального обследования, в частности ПЭТ-КТ [19] с ^{18}F FDG, стало возможным визуа-

лизировать и количественно оценить активную бурую жировую ткань у взрослых.

Использование ПЭТ-КТ для исследования BAT у человека началось с 67-летней женщины, у которой была обнаружена опухоль в правой наддиафрагмальной области. ПЭТ-КТ с ^{18}F FDG показало образование с плотностью жировой ткани, но с более высокой скоростью захвата ^{18}F FDG, чем это было характерно для подкожного или висцерального жирового депо. По данным гистологического заключения после удаления опухоли была диагностирована гибернома. Наличие бурых адипоцитов было подтверждено при помощи иммуногистохимического исследования [20].

При помощи ПЭТ-КТ с ^{18}F FDG были получены данные о том, что количественно бурая жировая ткань преобладает у женщин, нежели у мужчин, соотношение 2:1, чаще визуализируется у возрастной категории людей до 50 лет, с нормальной массой тела и без нарушения углеводного обмена. ПЭТ-КТ с ^{18}F FDG является «золотым» стандартом, обладает высокой специфичностью и чувствительностью. Однако следует отметить, что данный метод является инвазивным, обладает значительной радиационной нагрузкой, зависит от факторов внешней среды (температура в помещении, сезон года, количество одежды на обследуемом), визуализирует только активную бурую жировую ткань, а также оценка специалистом может быть достаточно субъективной [21].

В настоящее время ведутся работы по визуализации BAT при помощи МР-спектроскопии, которая основана на разнице в строении и васкуляризации BAT и WAT [22]. Ввиду малого накопленного опыта по использованию МР-спектроскопии не проведена полноценная оценка преимуществ этого метода. Тем не менее, стоит отметить определенные преимущества: МР-спектроскопия осуществляется при помощи ионизирующего излучения, без использования изотопа, с минимальным риском для здоровья обследуемого, может использоваться во всех возрастных группах, включая детей, относится к неинвазивным способам обследования и не требует специальных условий (например, поддержания определенного температурного режима).

Управление развитием и функциями термогенных адипоцитов

Транскрипционные регуляторы развития бурых и «бежевых» адипоцитов

PPAR γ и C/EBPs (CCAAT-enhancer-binding proteins) являются основными факторами транскрипции, которые контролируют дифференцировку адипоцитов. Если провести генетическую абляцию PPAR γ , полностью исчезает дифференцировка белых и бурых адипоцитов. C/EBP α необходим только для формирования белого жира, что свидетельствует о возможной роли других членов C/EBP семьи в образовании бурых адипоцитов. Уровень экспрессии C/EBP β более высокий в бурых жировых клетках, чем в белых жировых клетках. Интересно, что для дифференцировки бурых адипоцитов необходимы PPAR γ ,

тогда как эктопическая экспрессия PPAR γ в фибробластах или мезенхимальных клетках индуцирует образование белых адипоцитов, что позволяет заключить, что имеется многофакторное влияние на бурый адипогенез.

PGC-1 α и его модуляторы

Коактиватор-1 α PPAR γ (PGC-1 α) первоначально был идентифицирован в бурых адипоцитах как холод-индуцированный транскрипционный коактиватор PPAR γ . PGC-1 α является необходимым регулятором митохондриального биогенеза и окислительного метаболизма во многих типах клеток, в том числе в бурых адипоцитах и миоцитах. Эктопическая экспрессия PGC-1 α в белых жировых клетках индуцирует экспрессию митохондриальных и термогенных генов. Однако абляция PGC-1 α не влияет на дифференцировку бурых адипоцитов, что свидетельствует о том, что PGC-1 α является необязательным фактором для бурого адипогенеза.

Кроме того, PGC-1 α активирует транскрипцию гена UCP1 не только при помощи активации PPAR γ , но и рецептора тиреоидных гормонов (THR). Фермент йодтиронин-дейодиназа 2 типа (DIO2) активирует THR, образуя трийодтиронин (Т3) из тироксина (Т4) локально в бурых адипоцитах [23].

Уровень экспрессии PGC-1 α в BAT коррелирует с активностью несократительного термогенеза. У людей экспрессия мРНК PGC-1 α от 2 до 15 раз больше в BAT, чем в WAT [24].

Преадипоциты, полученные из надключичной области с последующей стимуляцией препаратами из ряда агонистов PPAR γ , отличаются большей экспрессией PGC-1 α , кроме того по уровню UCP1 сравнимы с типичными бурыми адипоцитами.

Выявлено несколько модуляторов экспрессии или активности PGC-1 α . RIP140, SRC2/TIF2/GRIP1, белок ретинобластомы и p107 подавляют транскрипционную активность PGC-1 α .

PRDM16

PRDM16 является белком с доменом типа «цинковый палец» с молекулярной массой 140 кДа, который экспрессируется на высоком уровне в BAT. Эктопическая экспрессия PRDM16 в предшественниках белых адипоцитов или в миоблестах вызывает программу браунинга. PRDM16 увеличивает транскрипционную активность PGC-1 α , PPAR γ и C/EBPs. Кроме того, транскрипционный комплекс PRDM16 содержит C-концевой связывающий белок-1 (CtBP-1) и CtBP-2, и это прямое взаимодействие способствует селективному подавлению генов белых адипоцитов [25]. Трансплантация фибробластов с экспрессией PRDM16 и C/EBP β мышам приводит к эктопическому адипогенезу, который имеет морфологические и биохимические характеристики термогенных адипоцитов.

Недавние исследования выявили несколько регуляторов работы PRDM16 или C/EBP. Например, В-клеточный фактор 2 (EBF2) активирует транскрипцию PRDM16 и инициирует генетическую программу

браунинга в миоблестах и в белых жировых клетках. Plac8 является активатором транскрипции C/EBP β и способствует дифференцировке бурого жира. Обратным действием обладает TLE3 (transducin-like enhancer of split 3), противодействуя функции PRDM16, подавляет образование бурых адипоцитов. В дополнение к этим транскрипционным регуляторам, несколько микроРНК (miR-133, miR-193b, miR-365) воздействуют на PRDM16 и отрицательно влияют на развитие BAT. miR-196a активирует C/EBP β и индуцирует «бежевый» адипогенез, непосредственно подавляя Hoxc8 (homeobox C8) [26].

Стабильность белка PRDM16 находится под контролем агонистов PPAR γ . Например, тиазолидиндион индуцирует «бежевый» адипогенез в белой жировой ткани. Ohno и соавт. [27] обнаружили, что агонисты PPAR γ (в частности розиглитазон) вызывают браунинг путем продления времени полужизни белка PRDM16.

ForkheadboxC2 (Foxc2) является транскрипционным фактором семейства Forkhead, который экспрессируется исключительно в жировой ткани человека и мыши. Трансгенная экспрессия Foxc2 в белой жировой ткани индуцирует образование «бежевых» адипоцитов, с увеличением количества митохондрий и повышенной экспрессией термогенных генов, в том числе UCP1 и PGC-1 α [28]. Важно отметить, что Foxc2 трансгенные мыши набирают меньше веса на фоне диеты с высоким содержанием жира, а также защищены от ожирения, инсулинорезистентности и гипертриглицеридемии [29].

Обсуждаются многие другие ядерные агенты, которые регулируют образование «бежевых» адипоцитов, например, коактиватор полового рецептора-1 стимулирует, а транскрипционный связывающий фактор-2 угнетает образование «бежевых» адипоцитов. Увеличенная экспрессия TWIST-1 (Twist-related protein 1) в белой жировой ткани приводит к запуску программы «браунинга».

Сигнальные пути, контролирующие развитие и активацию бурых/«бежевых» адипоцитов

β -AP

β -AP сигнальный путь является доминирующим не только для термогенеза в BAT, но также для развития бурых и «бежевых» адипоцитов.

Норэпинефрин высвобождается из терминалей симпатических нервов и связывается с β -AP, повышает уровень внутриклеточного цАМФ, что приводит к активации протеинкиназы А (PKA) путем связывания с цАМФ, а также р38MAPK. Фосфорилирование р38MAPK косвенно способствует повышению экспрессии UCP1 и PGC-1 α . Среди трех подтипов β -AP (β 1-, β 2- и β 3-AP), β 1-AP играет важную роль в пролиферации бурых адипоцитов в ответ на норадреналин, в то время как β 3-AP способствует термогенной функции зрелых бурых адипоцитов и стимулируют появление «бежевых» адипоцитов [30], β 2-AP были обнаружены в сосудистом русле, в их функцию входит изменение кровоснабжения BAT. Действительно, у нокаутных по β 3-AP мышей, холод-индуцированное образование «бежевых» адипоци-

тов значительно снижено, в то время как развитие бурых адипоцитов не изменено. Проведены исследования влияния пропранолола на бурые преадипоциты человека. Выяснено, что снижается экспрессия мРНК UCP1 примерно на 50% [10].

Сигнальный путь оксида азота

Оксид азота (NO) является короткоживущей сигнальной молекулой, синтезируется эндотелиальными клетками и другими типами клеток. Гуанозин 3'5'-монофосфат (цГМФ) образуется при помощи NO-чувствительной гуанилатциклазы и активирует цГМФ-зависимую протеинкиназу (PKG). Обработка цГМФ бурых адипоцитов индуцирует экспрессию UCP1 и митохондриальный биогенез PKG-зависимым образом [31]. Кроме того, цГМФ-сигнализация индуцирует браунинг.

Транзитный рецепторный потенциал ваниллоидного (TRPV) сигнального пути

Интересно, что капсиноиды активируют TRPV1 желудочно-кишечного тракта и вызывают термогенез в BAT у человека и грызунов [4].

Фосфоинозитол-3-киназный (PI3K) сигнальный путь (с учетом PTEN)

Ortega-Molina и др. [32] показали, что PTEN положительно влияет на термогенную функцию BAT, блокируя сигнальный путь PI3K. Важно отметить, что фармакологические ингибиторы PI3K усиливают термогенез BAT и, соответственно, расход энергии.

Гормоны, контролируемые бурый и «бежевый» адипогенез

BMP

Данные гормоны принадлежат к суперсемейству трансформирующего фактора роста- β (TGF- β). Обработка культуры фибробластов или предшественников адипоцитов BMP7 индуцирует регуляторы бурого и «бежевого» адипогенеза, в частности PRDM16. Другой член семьи BMP, BMP4, участвует в браунинге подкожной жировой клетчатки мышей. BMP8b действует на зрелые бурые адипоциты, а также на гипоталамус, улучшая термогенез в BAT, но не влияет на дифференцировку бурых адипоцитов.

Несколько членов суперсемейства TGF- β , в том числе GDF-8 (миостатин), TGF- β 1 и активины, отрицательно влияют на бурый адипогенез и несократительный термогенез.

Факторы роста фибробластов

В отличие от большинства факторов роста фибробластов (FGFs), которые действуют аутокринно или паракринно, FGF19 (FGF15 у мышей), FGF21 и FGF23 являются эндокринными формами FGFs. Эндокринные FGFs связываются с корцепторами клеточной поверхности α -Klotho и/или β -Klotho. Трансгенная экспрессия FGF19 у мышей увеличивает скорость метаболизма

и уменьшает массу жировой ткани, частично при помощи активации несократительного термогенеза. В неонатальном периоде у мышей в крови циркулирует FGF21, который вырабатывается в печени, уровень сильно повышен при рождении и активирует несократительный термогенез в BAT. FGF21 способствует браунингу путем повышения уровня PGC-1 α в жировой ткани. Получены данные о негативном влиянии хронически повышенного уровня циркулирующего FGF21 на костный метаболизм (снижение плотности костной ткани) у мышей [33]. Однако FGF21, образованный в жировой ткани, действует локально и не влияет на уровень циркулирующего FGF21. Таким образом, перспективной является индукция FGF21 в жировой ткани, что, вероятно, будет способствовать лечению ожирения и инсулинорезистентности (ИР) без оказания системного эффекта (в том числе на костную ткань).

По данным исследований, проведенных на животных моделях, FGF21 улучшает чувствительность к инсулину, углеводный и липидный обмен и сохраняет функцию бета-клеток. Кроме того, в отличие от большинства белков из FGF-семейства, FGF21 не обладает пролиферативным и туморогенным эффектами. FGF21, соединяясь с комплексом β -Klotho-FGF-рецепторы, стимулирует инсулинонезависимый захват глюкозы адипоцитами благодаря индукции GLUT1, через последовательную активацию транскрипционных факторов. FGF21 обладает способностью увеличивать массу BAT и «бежевой» жировой ткани, что может способствовать улучшению контроля углеводного обмена.

Отмечается прямая корреляция по уровню FGF21 с нарушениями углеводного обмена, что объясняется его компенсаторным повышением в ответ на ИР, поэтому уровни FGF21 повышены при инсулинорезистентных состояниях (НТГ и СД2), но снижены при СД1 и LADA [34].

FGF21 экспрессируется в человеческих скелетных мышцах в ответ на стимуляцию инсулином. Вероятно, FGF21 является инсулин-ассоциированным миокином [35].

FGF21 значительно повышает захват глюкозы скелетными мышцами, что благотворно влияет на углеводный обмен. С другой стороны, несколько других исследований на людях свидетельствуют о том, что FGF21 ингибирует липолиз в адипоцитах, доказывая, что антилиполитический эффект может быть еще одним механизмом, через который FGF21 способствует улучшению чувствительности к инсулину [36].

Ирисин

Недавно идентифицированный миокин, предшественником которого является мембранный белок FNDC5. Физическая нагрузка (физическое упражнение на выносливость) или избыточная экспрессия PGC-1 α стимулирует экспрессию FNDC5 в скелетных мышцах и увеличивает уровень циркулирующей фракции ирисина.

Обработка адипоцитов ирисинном или генная терапия аденовирусными векторами с FNDC5 печени мыши ини-

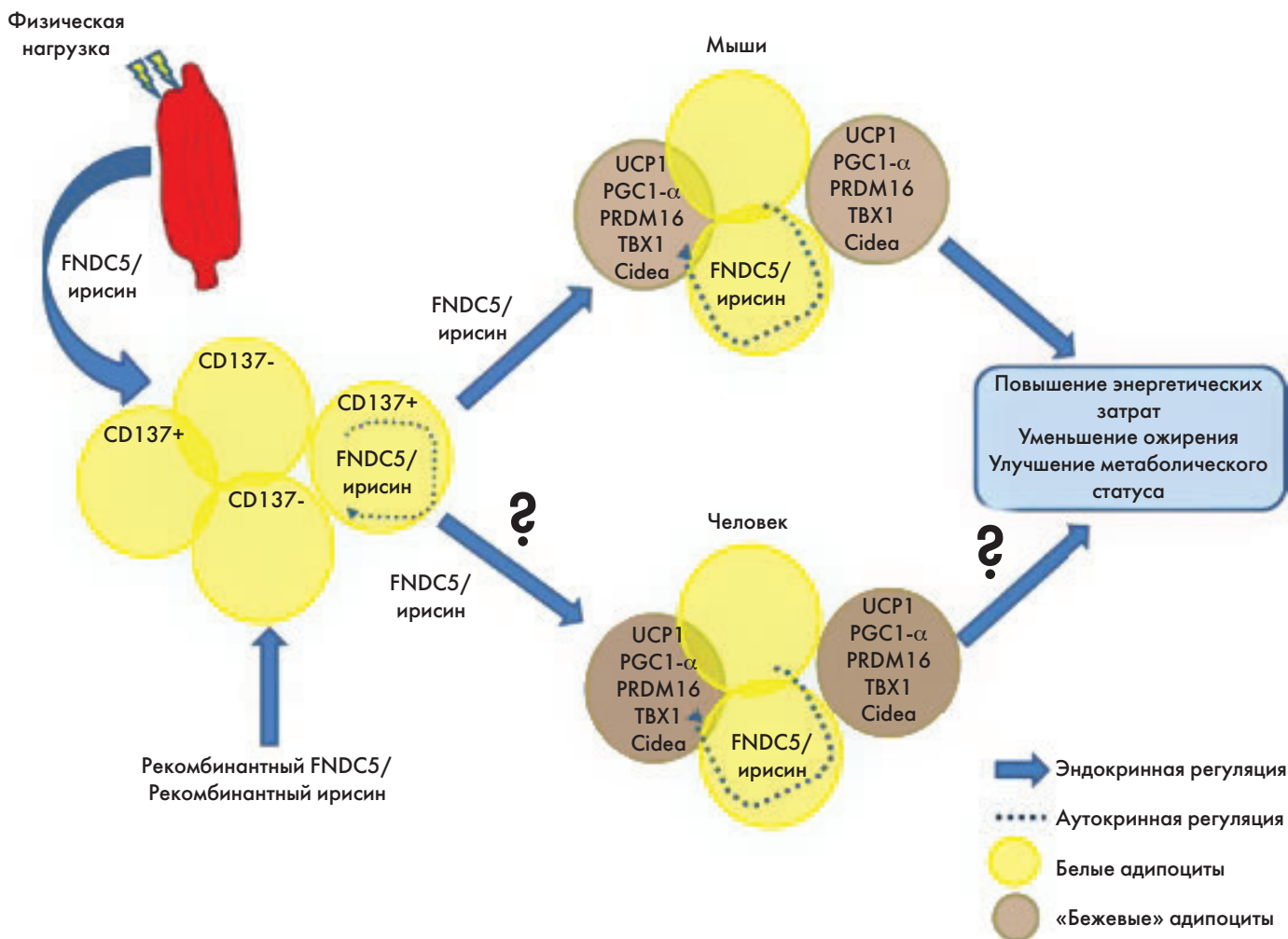


Рис. 2. Влияние FNDC5/ирисина на браунинг [адаптировано из B.A. Irving, C.D. Still, G. Argyropoulos. Does IRISIN Have a BRITE Future as a Therapeutic Agent in Humans?] [37].

цирует браунинг белой жировой ткани и защищает животных от диет-индуцированного ожирения. Кроме того, ирисин связывается с Fc-фрагментом человеческого IgG в CD137+ популяции преадипоцитов и стимулирует образование «бежевых» адипоцитов [17].

Ирисин [37] изначально был открыт как миокин, однако на данный момент выявлено, что ген, который кодирует ирисин, FNDC5, присутствует и в WAT у людей, что может увеличивать возможность усиления термогенеза через ряд аутокринных механизмов. В одном из исследований было установлено при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, что экспрессия гена FNDC5 была снижена у пациентов с ожирением и СД2. Экспрессия гена FNDC5 в висцеральной и подкожной WAT положительно коррелировала с маркерами BAT (PRDM16 и UCP1) у человека. Механизм аутокринной регуляции браунинга не до конца изучен (рис. 2).

Сердечные натрийуретические пептиды

Предсердный натрийуретический пептид (ANP) и мозговой натрийуретический пептид (BNP) высвобождаются из сердца и являются важными эндокринными регуляторами водного гомеостаза и гемодинамики.

Действия NP опосредованы NP-рецептором А (NPRA), в то время как другой тип NPRC связывает ANP и BNP и удаляет их из циркуляции. Группа под руководством Collins показали, что при холодном воздействии увеличиваются уровни циркулирующих NP и экспрессия NPRA в жировой ткани. Введение BNP мышам или обработка NP адипоцитов человека активирует термогенную программу в BAT, митохондриальный биогенез и расширение дыхания. Кроме того, в WAT мышей, дефицитных по NPRC, выявлено большее количество «бежевых» адипоцитов. Так как высокие уровни циркулирующих NP ассоциированы с сердечной недостаточностью, необходимым становится определение терапевтического окна, когда эти пептиды могут увеличить расход энергии без отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему или другие органы/ткани.

Простагландины

Хроническое холодное воздействие индуцирует экспрессию гена циклооксигеназы-2 (COX2) и усиливает высвобождение простагландина, простагландина E2 (PGE2) и простагландина I2 (PGI2) в WAT. Трансгенная экспрессия COX2 в белой жировой ткани или воздействие PGI2 на предшественники адипоцитов индуцирует

экспрессию генов, селективных для термогенных адипоцитов, таких как UCP1 и Cidea. И наоборот, абляция гена COX2 или фармакологическое ингибирование деятельности циклооксигеназы ухудшает браунинг в белой жировой ткани [38].

Влияние органов/тканей на BAT и «бежевую» жировую ткань

Орексин, синтезируемый гипоталамусом, и катехоламины, продуцируемые мозговым веществом надпочечников, являются мощными активаторами образования бурых адипоцитов и несократительного термогенеза. Также было показано, что гиперсекреция катехоламинов у пациентов с феохромоцитомой инициирует процесс браунинга WAT, а также обнаружена обратная связь абдоминального ожирения и уровня катехоламинов плазмы [39]. Активированные макрофаги жировой ткани также секретируют катехоламины, что также регулирует адаптивный термогенез. Скелетные мышцы выделяют как положительные, так и негативные регуляторы браунинга, ирисин и TGF- β соответственно. Нейтрийуретические пептиды активируют термогенез в BAT и браунинг белой жировой ткани. Высвобождаемые из печени желчные кислоты и FGF21 также являются важными медиаторами бурого и «бежевого» адипогенеза.

Терапевтический потенциал BAT и «бежевой» жировой ткани

Диапазон терапевтических эффектов активации BAT и «бежевой» жировой ткани может быть шире, чем только создание отрицательного энергетического баланса при помощи несократительного термогенеза. Метаболические эффекты связаны с повышенным захватом глюкозы и липидов для окисления, результатом чего являются гипополипидемическое и гипогликемическое проявления [40]. Учитывая снижение глюколипотоксичности, можно предположить, что уменьшится метаболический стресс и, соответственно, повреждение β -клеток поджелудочной железы, а также периферическая ИР.

Захват глюкозы и липидов происходит благодаря увеличению активности и количества транспортеров глюкозы и липопротеинлипазы в ходе воздействия симпатической нервной системы на AP BAT.

Интересно, что эктопическая экспрессия UCP1 в эпидидимальном жире улучшает лептин- и инсулиночувствительность у мышей. Кроме того, трансплантация BAT во внутрибрюшную область значительно улучшает инсулиночувствительность [41].

Несмотря на малое количество, BAT может иметь непропорционально большой метаболический эффект.

Результаты исследования показали, что у пациентов с нормальным ИМТ скорость поглощения глюкозы на 1 г ткани BAT при комнатной температуре была аналогична таковой для скелетных мышц, а также, что при низких температурах скорость поглощения глюкозы BAT превышает скорость поглощения глюкозы скелетными мышцами при стимуляции инсулином. Средняя масса BAT здорового взрослого примерно 50 г.

На основании разницы в холод-индуцированном термогенезе между BAT-положительными и BAT-отрицательными людьми (по данным ПЭТ-КТ с ^{18}F FDG), выявлено, что BAT-зависимый расход энергии оценивается примерно в 200–400 ккал/день при низких температурах; при нормальных температурных условиях этот показатель значительно ниже. Несмотря на это, небольшие различия в только 10 ккал/день могут привести к существенному снижению жировой массы. Известно, что уменьшение на 10 ккал в день эквивалентно 1,1 г жира в день и 4 кг жира за 10 лет [4]. При активации BAT это снижение будет во много раз больше.

Поэтому актуальным представляется поиск агентов, активирующих бурую и/или «бежевую» жировую ткань, что может служить предпосылкой для разработки препаратов, направленных на лечение ожирения и СД2.

Учитывая достаточно широкий спектр медикаментозной сахароснижающей терапии, необходимо изучение действия лекарственных агентов на функционирование бурой и «бежевой» жировой ткани. Так, было проведено исследование на животных моделях о влиянии ГПП-1, глюкагона, оксинтомодулина [42]. Инъекции пептидов осуществлялись внутрь желудочков мозга мышей, было выявлено, что снижалась масса тела и индуцировался термогенез в BAT. Однако инъекционные формы ГПП-1, представленные на лекарственном рынке и широко применяемые в современной практике, не рассматривались как агенты, влияющие на активацию бурой и «бежевой» жировой ткани у взрослых пациентов с СД2. Также не проводилось исследование на выяснение изменений в BAT и «бежевой» жировой ткани у взрослых с различными нарушениями углеводного обмена после проведения бариатрических операций, что представляется крайне интересным.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы рукописи заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов (двойственности) интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Обзор литературы подготовлен в рамках реализации научной программы, поддержанной грантом Российского научного фонда (проект №14-25-00181).

Список литературы

1. IDF Diabetes Atlas. 6-th edition. 2013. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
2. Lidell ME, Betz MJ, Enerbäck S. Brown adipose tissue and its therapeutic potential. J Intern Med 2014;276(4):364–377. doi: 10.1111/joim.12255

3. Ouellet V, Routhier-Labadie A, Bellemare W, Lakhal-Chaieb L, Turcotte E, Carpentier AC, et al. Outdoor Temperature, Age, Sex, Body Mass Index, and Diabetic Status Determine the Prevalence, Mass, and Glucose-Uptake Activity of 18 F-FDG-Detected BAT in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011;96(1):192–199. doi: 10.1210/jc.2010-0989
4. Kajimura S, Saito M. A New Era in Brown Adipose Tissue Biology: Molecular Control of Brown Fat Development and Energy Homeostasis. *Annu. Rev. Physiol* 2014;76(1):225–249. doi: 10.1146/annurev-physiol-021113-170252
5. Golozoubova V, Hohtola E, Matthias A, Jacobsson A, Cannon B, Nedergaard J. Only UCP1 can mediate adaptive nonshivering thermogenesis in the cold. *FASEB J* 2001;15(11):2048–2050. doi: 10.1096/fj.00-0536fje.
6. Fedorenko A, Lishko PV, Kirichok Y. Mechanism of Fatty-Acid-Dependent UCP1 Uncoupling in Brown Fat Mitochondria. *Cell* 2012;151(2):400–413. doi: 10.1016/j.cell.2012.09.010
7. Grundlingh J, Dargan PI, El-Zanfaly M, Wood DM. 2,4-Dinitrophenol (DNP): A Weight Loss Agent with Significant Acute Toxicity and Risk of Death. *J Med Toxicol* 2011;7(3):205–212. doi: 10.1007/s13181-011-0162-6
8. Feldmann HM, Golozoubova V, Cannon B, Nedergaard J. UCP1 Ablation Induces Obesity and Abolishes Diet-Induced Thermogenesis in Mice Exempt from Thermal Stress by Living at Thermoneutrality. *Cell Metabolism* 2009;9(2):203–209. doi: 10.1016/j.cmet.2008.12.014
9. Nedergaard J, Cannon B. UCP1 mRNA does not produce heat. *Biochim Biophys Acta* 2013;1831(5):943–949. doi: 10.1016/j.bbailip.2013.01.009
10. Lee P, Swarbrick MM, Ho KKY. Brown Adipose Tissue in Adult Humans: A Metabolic Renaissance. *Endocrine Reviews* 2013;34(3):413–438. doi: 10.1210/er.2012-1081
11. Park A. Distinction of white, beige and brown adipocytes derived from mesenchymal stem cells. *WJSC* 2014;6(1):33–42. doi: 10.4252/wjsc.v6.i1.33
12. Wang QA, Tao C, Gupta RK, Scherer PE. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nat Med* 2013;19(10):1338–1344. doi: 10.1038/nm.3324
13. Rosenwald M, Wolfrum C. The origin and definition of brite versus white and classical brown adipocytes. *Adipocyte* 2013;3(1):4–9. doi: 10.4161/adip.26232
14. Kajimura S, Seale P, Kubota K, Lunsford E, Frangioni JV, Gygi SP, et al. Initiation of myoblast to brown fat switch by a PRDM16–C/EBP- β transcriptional complex. *Nature* 2009;460(7259):1154–1158. doi: 10.1038/nature08262
15. Lee Y, Petkova AP, Mottillo EP, Granneman JG. In Vivo Identification of Bipotential Adipocyte Progenitors Recruited by β 3-Adrenoceptor Activation and High-Fat Feeding. *Cell Metabolism* 2012;15(4):480–491. doi: 10.1016/j.cmet.2012.03.009
16. Sanchez-Gurmaches J, Hung C, Sparks CA, Tang Y, Li H, Guertin DA. PTEN Loss in the Myf5 Lineage Redistributes Body Fat and Reveals Subsets of White Adipocytes that Arise from Myf5 Precursors. *Cell Metabolism* 2012;16(3):348–362. doi: 10.1016/j.cmet.2012.08.003
17. Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi J, Giang A, 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
18. Sharp LZ, Shinoda K, Ohno H, Scheel DW, Tomoda E, Ruiz L, et al. Human BAT possesses molecular signatures that resemble beige/brite cells. *PLoS One* 2012;7(11):e49452. doi: 10.1371/journal.pone.0049452
19. Wu J, Cohen P, Spiegelman BM. Adaptive thermogenesis in adipocytes: Is beige the new brown. *Genes & Development* 2013;27(3):234–250. doi: 10.1101/gad.211649.112
20. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. *N Engl J Med* 2009;360(15):1509–1517. doi: 10.1056/NEJMoa0810780
21. Hu HH, Gilsanz V. Developments in the Imaging of Brown Adipose Tissue and its Associations with Muscle, Puberty, and Health in Children. *Front. Endocrin* 2011;2(2):33–3389. doi: 10.3389/fendo.2011.00033
22. Branca RT, Zhang L, Warren WS, Auerbach E, Khanna A, Degan S, et al. In vivo noninvasive detection of Brown Adipose Tissue through intermolecular zero-quantum MRI. *PLoS One* 2013;8(9):e74206. doi: 10.1371/journal.pone.0074206
23. Arrojo E, Drigo R, Fonseca TL, Werneck-de-Castro JP, Bianco AC. Role of the type 2 iodothyronine deiodinase (D2) in the control of thyroid hormone signaling. *Biochim Biophys Acta* 2013;1830(7):3956–3964. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.08.019
24. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, et al. Functional Brown Adipose Tissue in Healthy Adults. *N Engl J Med* 2009;360(15):1518–1525. doi: 10.1056/NEJMoa0808949
25. Kajimura S, Seale P, Tomaru T, Erdjument-Bromage H, Cooper MP, Ruas JL, et al. Regulation of the brown and white fat gene programs through a PRDM16/CtBP transcriptional complex. *Genes & Development* 2008;22(10):1397–1409. doi: 10.1101/gad.1666108
26. Mori M, Nakagami H, Rodriguez-Araujo G, Nimura K, Kaneda Y. Essential role for miR-196a in brown adipogenesis of white fat progenitor cells. *PLoS Biol* 2012;10(4):e1001314. doi: 10.1371/journal.pbio.1001314
27. Ohno H, Shinoda K, Spiegelman BM, Kajimura S. PPAR γ agonists Induce a White-to-Brown Fat Conversion through Stabilization of PRDM16 Protein. *Cell Metabolism* 2012;15(3):395–404. doi: 10.1016/j.cmet.2012.01.019
28. Cederberg A, Grønning LM, Åhrén B, Taskén K, Carlsson P, Enerbäck S. FOXC2 Is a Winged Helix Gene that Counteracts Obesity, Hypertriglyceridemia, and Diet-Induced Insulin Resistance. *Cell* 2001;106(5):563–573. doi: 10.1016/S0092-8674(01)00474-3
29. Kim JK, Kim HJ, Park SY, Cederberg A, Westergren R, Nilsson D, et al. Adipocyte-Specific Overexpression of FOXC2 Prevents Diet-Induced Increases in Intramuscular Fatty Acyl CoA and Insulin Resistance. *Diabetes* 2005;54(6):1657–1663. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1657
30. Barbatelli G, Murano I, Madsen L, Hao Q, Jimenez M, Kristiansen K. The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;298(6):E1244–1253. doi: 10.1152/ajpendo.00600.2009
31. Haas B, Mayer P, Jennissen K, Scholz D, Berriel Diaz M, Bloch W, et al. Protein kinase G controls brown fat cell differentiation and mitochondrial biogenesis. *Sci Signal* 2009;2(99):ra78. doi: 10.1126/scisignal.2000511
32. Ortega-Molina A, Efeyan A, Lopez-Guadamillas E, Muñoz-Martin M, Gómez-López G, Cañamero M, et al. Pten Positively Regulates Brown Adipose Function, Energy Expenditure, and Longevity. *Cell Metabolism* 2012;15(3):382–394. doi: 10.1016/j.cmet.2012.02.001

33. Wei W, Dutchak PA, Wang X, Ding X, Wang X, Bookout AL, et al. Fibroblast growth factor 21 promotes bone loss by potentiating the effects of peroxisome proliferator-activated receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2012;109(8):3143–3148. doi: 10.1073/pnas.1200797109
34. Iglesias P, Selgas R, Romero S, Diez JJ. Mechanisms in endocrinology: Biological role, clinical significance, and therapeutic possibilities of the recently discovered metabolic hormone fibroblastic growth factor 21. *European Journal of Endocrinology* 2012;167(3):301–309. doi: 10.1530/EJE-12-0357
35. Hojman P, Pedersen M, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Yfanti C, Akerstrom T, et al. Fibroblast Growth Factor-21 Is Induced in Human Skeletal Muscles by Hyperinsulinemia. *Diabetes* 2009;58(12):2797–2801. doi: 10.2337/db09-0713
36. Mashili FL, Austin RL, Deshmukh AS, Fritz T, Caidahl K, Bergdahl K, et al. Direct effects of FGF21 on glucose uptake in human skeletal muscle: implications for type 2 diabetes and obesity. *Diabetes Metab. Res. Rev* 2011;27(3):286–297. doi: 10.1002/dmrr.1177
37. Irving BA, Still CD, Argyropoulos G. Does IRISIN Have a BRITE Future as a Therapeutic Agent in Humans. *Curr Obes Rep* 2014;3(2):235–241. doi: 10.1007/s13679-014-0091-1
38. Madsen L, Pedersen LM, Lillefosse HH, Fjaere E, Bronstad I, Hao Q, et al. UCP1 induction during recruitment of brown adipocytes in white adipose tissue is dependent on cyclooxygenase activity. *PLoS One* 2010;5(6):e11391. doi: 10.1371/journal.pone.0011391
39. Wang Q, Zhang M, Ning G, Gu W, Su T, Xu M. Brown adipose tissue in humans is activated by elevated plasma catecholamines levels and is inversely related to central obesity. *PLoS One* 2011;6(6):e21006. doi: 10.1371/journal.pone.0021006
40. Peirce V, Vidal-Puig A. Regulation of glucose homeostasis by brown adipose tissue. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2013;1(4):353–360. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70055-X
41. Stanford KI, Middelbeek RJW, Townsend KL, An D, Nygaard EB, Hitchcox KM, et al. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity. *J. Clin. Invest* 2013;123(1):215–223. doi: 10.1172/JCI62308
42. Lockie SH, Stefanidis A, Oldfield BJ, Perez-Tilve D. Brown adipose tissue thermogenesis in the resistance to and reversal of obesity: A potential new mechanism contributing to the metabolic benefits of proglucagon-derived peptides. *Adipocyte* 2013;2(4):196–200. doi: 10.4161/adip.25417

Кокшарова Екатерина Олеговна

клинический аспирант, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

E-mail: katekoksharova@gmail.com

Майоров Александр Юрьевич

д.м.н., зав. отделением программного обучения и лечения, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

Шестакова Марина Владимировна

член-корр. РАН, директор Института диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

Дедов Иван Иванович

академик РАН, директор, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация