

Л.Н. Афанаскина, С.Н. Деревцова, Л.В. Синдеева,
Е.А. Хапилина, Н.Н. Медведева

Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация

Бурая жировая ткань: особенности биологии, участие в энергетическом обмене и ожирении (обзор литературы)

На сегодняшний день ожирение является одним из самых распространенных заболеваний в Российской Федерации, доля которого ежегодно увеличивается. В группе риска находится не только взрослое, но и подростковое и детское население. Избыточная масса тела приводит к развитию метаболического синдрома и связанных с ним осложнений — заболеваний кровеносной, опорно-двигательной, иммунной и других систем и к преждевременному старению организма человека. Пока данное заболевание не приняло характер эпидемии, исследователи всего мира пытаются найти методы борьбы с ним, для чего всесторонне изучаются разные виды жировой ткани в организме человека, их значение, морфология и биология, возможности дальнейшего использования полученных результатов для решения данной проблемы.

В статье представлен обзор имеющихся современных данных о морфологических особенностях белой, бурой и бежевой жировой ткани на тканевом и клеточном уровнях. Описано значение специфических белков для выявления разных видов жировой ткани человека. Охарактеризованы биология и физиология бурой жировой ткани, имеющей большое значение в осуществлении различных метаболических процессов в организме. Показана необходимость дальнейшего изучения роли бурой жировой ткани для ее возможного перспективного использования в лечении ожирения.

Ключевые слова: белая жировая ткань, бурая жировая ткань, бежевая жировая ткань, маркеры жировой ткани, разобщающий белок 1, термогенез

Для цитирования: Афанаскина Л.Н., Деревцова С.Н., Синдеева Л.В., Хапилина Е.А., Медведева Н.Н. Бурая жировая ткань: особенности биологии, участие в энергетическом обмене и ожирении (обзор литературы). *Вестник РАМН.* 2020;75(4):326–330. doi: 10.15690/vramn1316.

326

Введение

Жировая ткань в организме человека в норме составляет до 20% от массы тела у мужчин и 25% у женщин. Она играет важную роль в контроле метаболизма, регуляции аппетита человека, терморегуляции, работе эндокринной и половой систем [1, 2]. В настоящее время важной медико-социальной проблемой являются избыточная масса тела и ожирение, которые приводят к развитию метаболического синдрома и связанных с ним осложнений: заболеваний сердечно-сосудистой,

эндокринной систем, опорно-двигательного аппарата, инсультам и раковым заболеваниям, ускорению процессов старения и уменьшению продолжительности жизни людей [3–8].

В мировом сообществе ожирение на сегодняшний день рассматривается как острое рецидивирующее заболевание [9, 10]. Распространение ожирения в обществе свидетельствует о необходимости проведения комплексных исследований для изучения особенностей морфологии, биохимии и физиологии жировой ткани человека [10, 11].

L.N. Afanaskina, S.N. Derevtsova, L.V. Sindeeva, E.A. Hapilina, N.N. Medvedeva

Krasnoyarsk State Medical University Named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

Brown Adipose Tissue: Features of Biology, Participation in Energy Metabolism and Obesity (Literature Review)

Obesity is one of the most common diseases, the proportion of which is increasing annually today in Russia. Not only adults but also adolescents and children are at risk. Excessive body weight leads to the development of metabolic syndrome and related complications — diseases of the circulatory, musculoskeletal, immune and other systems, to premature aging of the human body. Until this disease has become an epidemic, researchers around the world are trying to find methods to combat it. For these purposes, various types of adipose tissue in the human body, their importance, morphology and biology, the possibility of further use of the results to solve this problem are comprehensively studied.

The article provides an overview of current data on the morphological features of white, brown and beige adipose tissue at the tissue and cellular levels. The importance of specific proteins for the detection of different types of human adipose tissue is described. The biology and physiology of brown adipose tissue, which is of great importance in the implementation of various metabolic processes in the organism, is characterized. The need for further study of the role of brown adipose tissue for its possible promising use in the treatment of obesity is shown.

Keywords: white adipose tissue, brown adipose tissue, beige adipose tissue, adipose tissue markers, uncoupling protein 1, thermogenesis

For citation: Afanaskina LN, Derevtsova SN, Sindeeva LV, Hapilina EA, Medvedeva NN. Brown Adipose Tissue: Features of Biology, Participation in Energy Metabolism and Obesity (Literature Review). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(4):326–330. doi: 10.15690/vramn1316.

Жировая ткань: виды, локализация и морфологическая характеристика

В организме человека встречаются три типа жировой ткани: белая (white adipose tissue, WAT), бурая (brown adipose tissue, BAT) и бежевая (beige/brite (brown in white)) [9]. Преобладающим типом является белая жировая ткань, функции которой — накопление и хранение избытка получаемой с пищей энергии. Большая ее часть сосредоточена под кожей живота, бедер, ягодиц, также она окружает внутренние органы (висцеральная жировая ткань) [12]. Зрелые белые адипоциты округлой формы, содержат крупную жировую каплю и смещенные к плазмолемме цитоплазму и ядро [13].

В организме взрослого человека количество бурой жировой ткани совершенно незначительно, у новорожденных детей она составляет до 5% массы тела. Для нее характерна подкожная локализация, преимущественно в надключичной, подключичной и межлопаточной областях, вокруг мышц и кровеносных сосудов шеи, в комочках Биша щек. В большем объеме она встречается в подмышечных и локтевых ямках, вдоль позвоночного столба, вокруг почек, надпочечников, щитовидной железы и аорты [14, 15]. В межлопаточной области, на стенках грудной клетки и плечах у новорожденных детей одновременно выявляются бурые и белые адипоциты. В ходе взросления организма число клеток бурой жировой ткани в перечисленных зонах уменьшается (на один бурый адипоцит приходится 100–200 белых).

Адипоциты бурой жировой ткани характеризуются темным цветом, который им придает высокая концентрация митохондрий и содержащихся в них цитохромов [12, 16–18]. Бурые адипоциты имеют меньший размер по сравнению с белыми. Ядро в них расположено преимущественно в центре. Триглицериды запасаются в виде множества незначительных липидных капель, которые локализуются в цитоплазме клеток вокруг ядра. Бурые адипоциты обильно снабжены кровеносными сосудами и оплетены окончаниями симпатических нервов автономной нервной системы, которые регулируют ее метаболическую активность [14, 19, 20]. В клетках содержится до 30% митохондриального белка UCP1 (разобщающий белок 1), осуществляющего адаптивный термогенез, который преобладает у новорожденных детей [21].

Бежевая жировая ткань имеет морфологическое и биохимическое сходство с незрелыми белыми адипоцитами или малоактивными бурыми. Клетки данной ткани крупнее бурых адипоцитов, но меньше белых. Они содержат крупную центральную липидную каплю и несколько периферийных мелких капель [22]. В них снижено содержание митохондрий, но морфология, содержание белка UCP1 и скорость клеточного дыхания сходны с бурыми адипоцитами, что дает им возможность участвовать в поддержании энергетического и температурного гомеостаза в организме [23, 24]. Существует мнение, что термогенная жировая ткань человека представлена в основном бежевыми, а не бурыми адипоцитами [25].

В настоящее время для идентификации принадлежности адипоцита к тому или иному типу жировой ткани обнаружены и активно применяются селективные маркеры, отражающие экспрессию в них различных генов. В белой жировой ткани центральную роль в функционировании генных сетей обмена липидов имеют факторы транскрипции C/EBP-а и PPAR-g [26]. Для выявления бурых адипоцитов могут быть применены белки UCP1, PRDM16 [12, 18, 27–29]. При проведении дифференциальной диа-

гностики бурой и бежевой жировых тканей предложено применять экспрессию гена Zic [30]. Также маркерами бежевых жировых клеток являются экспрессирующиеся в них белки генов: Tbx1, Tmem26, Shox2, Cited1, CD137, Hoxc9 [30–35].

Несократительный термогенез и белок UCP1

Эволюционное значение бурой жировой ткани связано с образованием тепла и защитой млекопитающих от гипотермии, что особенно необходимо во время зимней спячки животных и у новорожденных детей в младенческом возрасте. Данный процесс получил название «несократительный (адаптивный) термогенез» [36]. Адаптивный термогенез, проявляющийся в младенчестве, по мере взросления организма становится все менее активным и постепенно заменяется другими способами сохранения тепла. У взрослых людей наблюдается практически полное отсутствие либо резкое уменьшение количества бурой жировой ткани, особенно в случае повышения массы тела и ожирения [14, 37].

Бурая жировая ткань участвует в метаболизме углеводов и жиров при потреблении пищи, обеспечивая нормализацию уровня метаболитов в кровяном русле [38, 39]. Последние исследования показали весомую роль бурой жировой ткани в контроле энергетического гомеостаза организма [12, 18, 34]. В термогенезе бурой жировой ткани используются жирные кислоты, полученные в адипоцитах в ходе липолиза [12, 17–19, 34]. В бурых адипоцитах содержится 10–30% митохондриального белка UCP1, который формирует канал для обратного транспорта H⁺ в матрикс митохондрий [21, 40]. В адипоцитах этой ткани происходит значительное рассеивание энергии и образование тепла при помощи UCP1 в митохондриях. Влияние на термогенез, ассоциированный с бурой жировой тканью, способствует развитию нового направления исследований по увеличению энергетических затрат организма, поиску и разработке препаратов для лечения ожирения. Бурая жировая ткань имеет возможный положительный терапевтический потенциал для лечения ожирения и связанных с ним заболеваний при возможности проведения активации или увеличения ее массы у взрослых людей и управления ее активностью [41–43].

В эмбриогенезе бурая жировая ткань формируется из миотома сомитов мезодермы, что доказано молекулярно-генетическими исследованиями, а предшественники бурых адипоцитов по своим характеристикам близки к сателлитным клеткам скелетных мышц [44–46].

Бурую жировую ткань впервые обнаружил в межлопаточной области у сурков в XVI в. Konrad Gessner, в XIX в. она была выделена у младенцев, в митохондриях этой ткани выявлен и идентифицирован разобщающий белок 1 (РБ1, UCP1, термогенин), что доказывает ее термогенную активность [47]. В XX в. биология и физиология бурой жировой ткани привлекли к себе всеобщее внимание исследователей как термогенного органа [48]. В 1978 г. D.G. Nicholls et al. описали наличие в митохондриях бурой жировой ткани разобщающего белка 1 [49]. Выделен ген UCP1 человека, и проанализированы его организация, структура, проведено клонирование, определена его полная аминокислотная последовательность [50, 51]. Также проведено сравнение и доказана его гомологичность на 79% с белком UCP крыс как на нуклеотидном, так и на аминокислотном уровнях [51]. Гомолог UCP1 — разобщающий белок 2 (UCP2) — был обнаружен

в 1997 г., он экспрессируется бурым жиром и обнаруживается в печени, почках и многих других видах тканей и органов, влияет на скорость метаболизма, резистентность к развитию ожирения и регуляцию реактивных форм кислорода, вызывающих липид-индуцированный оксидативный стресс и повреждение митохондрий. Позднее были обнаружены другие гомологи UCP1 — UCP3, UCP4, VMCP1 (он же UCP5) [52, 53].

Разобщающий белок 1 — митохондриальный белок, осуществляющий термогенное дыхание, обеспечивающий специализированную особенность бурой жировой ткани и бежевого жира, которые участвуют в адаптивном несократительном термогенезе и адаптации организмов к изменениям температуры среды, питания и в общем регулировании энергетического баланса [43, 51]. UCP1 активно экспрессируется во внутренней мембране митохондрий ВАТ, играет значительную роль в тепловыделении, опосредованном его протонной транспортной функцией, и регулирует протонную транспортную активность через внутреннюю митохондриальную мембрану [54].

Структура и функция UCP1 изучены недостаточно, что частично связано с трудностью получения нативных свернутых белков *in vitro*. В специальном исследовании Т. Hoang et al. (2013), используя метод аутоиндукции, успешно экспрессировали UCP1 в мембранах *Escherichia coli* с высоким выходом [54]. Сверхэкспрессированный UCP1 в бактериальных мембранах экстрагировали и встраивали в фосфолипидные бислои для биохимических исследований. Впервые наблюдались самоассоциированные функциональные формы UCP1 в липидных мембранах. Самосборка UCP1 в тетрамеры однозначно характеризовалась круговым дихроизмом и доказывалась флуоресцентной спектроскопией, аналитическим ультрацентрифугированием и полунативным гель-электрофорезом. Существование функциональных олигомерных состояний UCP1 в липидных мембранах имеет важное значение для понимания структуры и механизма протонного транспорта этого белка в бурых жировых тканях, а также структурно-функциональных отношений разных видов UCP млекопитающих в других тканях.

Бурая жировая ткань и энергетический обмен, перспективы ее дальнейшего изучения

В ходе недавних исследований на грызунах было выявлено влияние некоторых биологически активных веществ, выделяемых разными органами (TGF- β , миостатин, иризин, синтезируемые скелетными мышцами, FGF-21 печени, предсердный натрий-уретический пептид сердца), на активацию и рост клеток [55]. ВАТ также секретирует сигнальные факторы, обеспечивающие взаимодействие органов в организме [56]. Также ряд исследований показал, что, кроме толерантности к холодовому воздействию, бурая жировая ткань участвует в метаболизме организма, поддержании его здоровья и регулирует некоторые другие физиологические процессы, не связанные с избыточной массой тела, принимает участие в углеводном обмене, обеспечивая формирование инсулиновой резистентности организма [57], в липидном обмене, стеатозе печени, в обеспечении нормального функционирования сердечно-сосудистой и иммунной систем организма и протекании воспалительных процессов в жировой ткани [28]. Также выявлено, что она влияет на функции костей скелета взрослых людей [58] и количество скелетной мускулатуры у детей разных воз-

растов — от периода новорожденности до подросткового возраста [59].

Изучалось влияние митохондриальных разобщающих белков на продолжительность жизни и возможные биологические вмешательства, направленные на здоровое старение населения. Митохондрии осуществляют производство аденозинтрифосфата (АТФ) — энергетического субстрата для клеточных биохимических реакций путем окислительного фосфорилирования промежуточных субстратов, полученных при расщеплении липидов, сахаров и белков. Данный процесс сопровождается производством активных форм кислорода, избыток которых вызывает повреждение клеток и нарушение их функционирования, способствуя ускорению процессов старения. Белки UCP способствуют буферизации активных форм кислорода, их физиологическому расщеплению, что приводит к снижению продукции активных форм кислорода внутри митохондрий, уменьшает повреждение клеток и замедляет механизмы процесса старения [60].

Для полного понимания значения бурой жировой ткани в организме человека, несомненно, необходимо проведение ряда дополнительных комплексных исследований, в том числе на клеточном и молекулярном уровнях, которые помогут изучить ее участие в осуществлении основных физиологических и патологических процессов в организме, влияние физиологических стимулов, которые регулируют ее активность, а также в развитии таких заболеваний, как анорексия, тошачковое состояние, кахексия, и в важнейших физиологических процессах организма — сон, циркадные ритмы и старение. Еще одно значимое направление — эндокринная функция жировой ткани и взаимодействие с другими тканями организма. На сегодняшний день изучение основных биологических свойств бурой жировой ткани находится на начальном этапе и пока направлено на решение вопросов вероятностной ее активации для предотвращения повышения массы тела, ожирения и его осложнений.

Таким образом, на сегодняшний день показано наличие бурой жировой ткани у взрослого человека, определено ее значение в организме, исследованы маркеры для ее выявления, но пока нет данных о содержании ВАТ в организме человека в зависимости от его половой, конституциональной принадлежности, инверсии пола, которая обычно связана с изменением локализации жировой ткани, а может быть, и ее морфологического типа, что может быть использовано для проведения дальнейших научных работ в этой области.

Дополнительная информация

Источник финансирования: Министерство здравоохранения Российской Федерации, Государственное задание «Конституциональные и этнические особенности биомаркеров в структурной организации жировой ткани в норме и в условиях патологии».

Конфликт интересов: Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов: Л.Н. Афанаскина — написание статьи; С.Н. Деревцова — подбор литературы для написания статьи; Л.В. Синдеева — подбор литературы для написания статьи; Е.А. Хапилина — оформление статьи согласно требованиям журнала; Н.Н. Медведева — написание статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Сулаева О.Н., Белемец Н.И. Половые особенности регуляции жировой ткани // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. — 2017. — № 4. — С. 11–20. [Sulaieva ON, Belemets NI. Sex differences in regulation of adipose tissue. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2017;(4):11–20. (In Ukraine.)] doi: 10.24026/1818-1384.4(60).2017.118729.
- Vegiopoulos A, Rohm M, Herzig S. Adipose tissue: between the extremes. *EMBO J*. 2017;36(14):1999–2017. doi: 10.15252/embj.201696206.
- Mann JI. Diet and risk of coronary heart disease and type 2 diabetes. *Lancet*. 2002;360(9335):783–789. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09901-4.
- Toss F, Wiklund P, Franks PW, et al. Abdominal and gynoid adiposity and the risk of stroke. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(11):1427–1432. doi: 10.1038/ijo.2011.9.
- Van Dijk SB, Takken T, Prinsen EC, Wittink H. Different anthropometric adiposity measures and their association with cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Neth Heart J*. 2012;20(5):208–218. doi: 10.1007/s12471-011-0237-7.
- Booth A, Magnuson A, Foster M. Detrimental and protective fat: body fat distribution and its relation to metabolic disease. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2014;17(1):13–27. doi: 10.1515/hmbci-2014-0009.
- Pararasa C, Bailey CJ, Griffiths HR. Ageing, adipose tissue, fatty acids and inflammation. *Biogerontology*. 2015;16(2):235–248. doi: 10.1007/s10522-014-9536-x.
- Palmer AK, Kirkland JL. Aging and adipose tissue: potential interventions for diabetes and regenerative medicine. *Exp Gerontol*. 2016;86:97–105. doi: 10.1016/j.exger.2016.02.013.
- Кокшарова Е.О., Майоров А.Ю., Шестакова М.В., Дедов И.И. Метаболические особенности и терапевтический потенциал бурой и «бежевой» жировой ткани // *Сахарный диабет*. — 2014. — № 4. — С. 5–15. [Koksharova EO, Mayorov AYU, Shestakova MV, Dedov II. Metabolic characteristics and therapeutic potential of brown and “beige” adipose tissues. *Diabetes mellitus*. 2014;(4):5–15. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM201445-15.
- Милица К.Н., Сорокина И.В., Мирошниченко М.С., Плитень О.Н. Иммуногистохимические особенности жировой ткани сальника и подкожной жировой клетчатки у лиц с избыточной массой тела // *Морфология*. — 2016. — № 3. — С. 203–207. [Militsa KM, Sorokina IV, Myroshnychenko MS, Pliten ON. Immunohistochemical features of fat tissue of epiploon and subcutaneous fat tissue in patients with overweight, obesity and metabolic syndrome. *Morphologia*. 2016;(3):203–207. (In Russ.)]
- Ефремова А.В. Бурая жировая ткань: основные этапы исследования и потенциальная роль в энергетическом балансе и ожирении // *Якутский медицинский журнал*. — 2019. — № 1. — С. 92–94. [Efremova A.V. Brown adipose tissue: main stages of research and potential role in energy balance and obesity. *Yakut Medical Journal*. 2019;(1):92–94. (In Russ.)] doi: 10.25789/YMJ.2019.65.28.
- Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. *Cell*. 2014;156(1–2):20–44. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.012.
- Tauchi-Sato K, Ozeki S, Houjou T, et al. The surface of lipid droplets is a phospholipid monolayer with a unique fatty acid composition. *J Biol Chem*. 2002;277:44507–44512. doi: 10.1074/jbc.m207712200.
- Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293: E444–E452. doi: 10.1152/ajpendo.00691.2006.
- Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. *The New England Journal of Medicine*. 2009;360(15):1509–1517. doi: 10.1056/nejmoa0810780.
- Cinti S. Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ. *Am J Physiol*. 2009;297(5):E977–E986. doi: 10.1152/ajpendo.00183.2009.
- Cinti S. The adipose organ at a glance. *Disease Models & Mechanisms*. 2012;5(5):588–594. doi: 10.1242/dmm.009662.
- Cohen P, Spiegelman BM. Brown and beige fat: molecular parts of a thermogenic machine. *Diabetes*. 2015;64(7):2346–2351. doi: 10.2337/db15-0318.
- Медведев Л.Н., Елсукова Е.И. Бурая жировая ткань: молекулярно-клеточные основы регулируемого термогенеза. — Красноярск: Альмагата, 2002. — 528 с. [Elsukova EI, Medvedev LN. *Buraja zhirovaja tkan': molekulyarno-kletocnyye osnovy reguliruemogo termogeneza*. Krasnojarsk: Al' magama, 2002. 528 s. (In Russ.)]
- Himms-Hagen J. Brown adipose tissue thermogenesis: interdisciplinary studies. *FASEB J*. 1990;4(11):2890–2898. doi: 10.1096/fasebj.4.11.2199286.
- 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.
- Okamoto-Ogura Y, Fukano K, Tsubota A, et al. Thermogenic ability of uncoupling protein 1 in beige adipocytes in mice. *PLoS One*. 2013;8(12):e84229. doi: 10.1371/journal.pone.0084229.
- Nedergaard J, Cannon B. UCP1 mRNA does not produce heat. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1831(5):943–949. doi: 10.1016/j.bbali.2013.01.009.
- Shabalina IG, Petrovic N, de Jong J, et al. UCP1 in Brite/Beige adipose tissue mitochondria is functionally thermogenic. *Cell Reports*. 2013;5(5):1196–1203. doi: 10.1016/j.celrep.2013.10.044.
- Lee P, Werner CD, Kebebew E, Celi FS. Functional thermogenic beige adipogenesis is inducible in human neck fat. *Int J Obesity*. 2014;38(2):170–176. doi: 10.1038/ijo.2013.82.
- Cristancho AG, Lazar MA. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation. *Nat. Rev Mol. Cell Biol*. 2011;12(11):722–734. doi: 10.1038/nrm3198.
- Kajimura S, Seale P, Spiegelman BM. Transcriptional control of brown fat development. *Cell Metab*. 2010;11(4):257–262. doi: 10.1016/j.cmet.2010.03.005.
- Cohen P, Levy JD, Zhang Y, et al. Ablation of PRDM16 and beige adipose causes metabolic dysfunction and a subcutaneous to visceral fat switch. *Cell*. 2014;156(1–2):304–316. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.021.
- Kajimura S, Saito M. A new era in brown adipose tissue biology: molecular control of brown fat development and energy homeostasis. *Ann Rev Physiol*. 2014;76(1):225–249. doi: 10.1146/annurev-physiol-021113-170252.
- Walden TB, Hansen IR, Timmons JA, et al. Recruited vs. nonrecruited molecular signatures of brown, “brite” and white adipose tissues. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;302(1):E19–E31. doi: 10.1152/ajpendo.00249.2011.
- Елсукова Е.И., Медведев Л.Н. Новый тип термогенных адипоцитов: происхождение, свойства, функции // *В мире научных открытий*. — 2016. — № 8. — С. 97–127. [Elsukova EI, Medvedev LN. A new type of thermogenic adipocytes: origin, properties and functions. *In the World of Scientific Discoveries*. 2016;(8):97–127. (In Russ.)] doi: 10.12731/wsd-2016-8-97-127.
- Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, et al. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *J Biol Chem*. 2010;285(10):7153–7164. doi: 10.1074/jbc.m109.053942.
- Sharp LZ, 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.

34. Wu J, Boström P, Sparks LM, 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.
35. Lidell ME, Betz MJ, Leinhard OD, et al. Evidence for two types of brown adipose tissue in humans. *Nat Med*. 2013;19(5):631–634. doi: 10.1038/nm.3017.
36. Wijers SLJ, Saris WHM, van Marken Lichtenbelt WD. Individual thermogenic responses to mild cold and overfeeding are closely related. *The J of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(11):4299–4305. doi: 10.1210/jc.2007-1065.
37. Van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommel JW, Smulders NM, et al. Cold activated brown adipose tissue in healthy men. *The New England J of Medicine*. 2009;360(15):1500–1508. doi: 10.1056/nejmoa0808718.
38. Avram AS, Avram MM, James WD. Subcutaneous fat in normal and diseased states: 2. Anatomy and physiology of white and brown adipose tissue. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(4):671–683. doi: 10.1016/j.jaad.2005.05.015.
39. Cioffi F, Senese R, de Lange P, et al. Uncoupling proteins: a complex journey to function discovery. *BioFactors*. 2009;35(5):417–428. doi: 10.1002/biof.54.
40. Feil S, Rafael J. Effect of acclimation temperature on the concentration of uncoupling protein and GDP binding in rat brown fat mitochondria. *Eur J Biochem*. 1994;219(1–2):681–690. doi: 10.1111/j.1432-1033.1994.tb19984.x.
41. Jequier E. Thermogenic responses induced by nutrients in man: their importance in energy balance regulation. *Experientia Suppl*. 1983;44:26–44. doi: 10.1007/978-3-0348-6540-1_3.
42. Himms-Hagen J. Role of thermogenesis in the regulation of energy balance in relation to obesity. *Can J Physiol Pharmacol*. 1989;67(4):394–401. doi: 10.1139/y89-063.
43. Del Mar Gonzalez-Barroso M, Ricquier D, Cassard-Doulcier AM. The human uncoupling protein-1 gene (UCP1): present status and perspectives in obesity research. *J. Obesity Reviews: an Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2000;1(2):61–72. doi: 10.1046/j.1467-789x.2000.00009.x.
44. Мяделец О.Д., Мяделец В.О., Соболевская И.С., Кичигина Т.Н. Белая и бурая жировые ткани: взаимодействие со скелетной мышечной тканью // *Вестник ВГМУ*. — 2014. — № 5. — С. 32–44. [Mjadelec OD, Mjadelec VO, Sobolevskaja IS, Kichigina TN. White and brown adipose tissue: interaction with skeletal muscle tissue. *Bulletin of the Vitebsk State Medical University*. 2014;(5):32–44. (In Belarus.)]
45. Timmons JA, Wennmalm K, Larsson O, et al. Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(11):4401–4406. doi: 10.1073/pnas.0610615104.
46. Crisan M, Casteilla L, Lehr L, et al. A reservoir of brown adipocyte progenitors in human skeletal muscle. *Stem Cells*. 2008;26(9):2425–2433. doi: 10.1634/stemcells.2008-0325.
47. Lean MEJ, James WPT. Uncoupling protein in human brown adipose tissue mitochondria. Isolation and detection by specific antiserum. *FEBS Lett*. 1983;163(2):235–240. doi: 10.1016/0014-5793(83)80826-6.
48. 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.
49. Nicholls DG, Bernson VS, Heaton GM. The identification of the component in the inner membrane of brown adipose tissue mitochondria responsible for regulating energy dissipation. *J Experientia Suppl*. 1978;32:89–93. doi: 10.1007/978-3-0348-5559-4_9.
50. Kozak LP, Britton JH, Kozak UC, Wells JM. The mitochondrial uncoupling protein gene. Correlation of exon structure to transmembrane domains. *J Biol Chem*. 1988;263(25):12274–12277.
51. Cassard AM, Bouillaud F, Mattei MG, et al. Human uncoupling protein gene: structure, comparison with rat gene, and assignment to the long arm of chromosome 4. *J Cell Biochem*. 1990;43(3):255–264. doi: 10.1002/jcb.240430306.
52. Ricquier D, Bouillaud F. The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP. *Biochem J*. 2000;345(2):161–179. doi: 10.1042/bj3450161.
53. Dietrich MO, Andrews ZB, Horvath TL. Exercise-induced synaptogenesis in the hippocampus is dependent on UCP2-regulated mitochondrial adaptation. *J of Neuroscience*. 2008;28(42):10766–10771. doi: 10.1523/jneurosci.2744-08.2008.
54. Hoang T, Smith MD, Jelokhani-Niaraki M. Expression, folding, and proton transport activity of human uncoupling protein-1 (UCP1) in lipid membranes: evidence for associated functional forms. *J Biol Chem*. 2013;288(51):36244–36258. doi: 10.1074/jbc.m113.509935.
55. 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.
56. Szentirmai E, Kapas L. Intact brown adipose tissue thermogenesis is required for restorative sleep responses after sleep loss. *Eur J Neuroscience*. 2014;39(6):984–998. doi: 10.1111/ejn.12463.
57. Cannon B, Nedergaard J. Thermogenesis challenges the adipostat hypothesis for body-weight control. *Proc Nutr Soc*. 2009;68(4):401–407. doi: 10.1017/s0029665109990255.
58. Peirce V, Vidal-Puig A. Regulation of glucose homeostasis by brown adipose tissue. *Lancet Diabetes & Endocrinol*. 2013;1(4):353–360. doi: 10.1016/s2213-8587(13)70055-x.
59. Bredella MA, Gill CM, Rosen CJ, et al. Positive effects of brown adipose tissue on femoral bone structure. *Bone*. 2014;58:55–58. doi: 10.1016/j.bone.2013.10.007.
60. Dietrich MO, Horvath TL. The role of mitochondrial uncoupling proteins in lifespan. *Eur J of Physiology*. 2010;459(2):269–275. doi: 10.1007/s00424-009-0729-0.

330

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Афанаскина Любовь Николаевна, к.б.н., доцент [*Liubov N. Afanaskina*, PhD in Biology]; адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1 [address: 1 Partizana Zheleznyaka str., 660022, Krasnoyarsk, Russia]; e-mail: afanln@mail.ru, SPIN-код: 9239-2428, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4726-3599>

Деревцова Светлана Николаевна, д.м.н., доцент, профессор [*Svetlana N. Derevtsova*, MD, PhD, Associate Professor, Professor]; e-mail: derevtzova@bk.ru, SPIN-код: 6525-4040, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2974-5930>

Синдеева Людмила Викторовна, д.м.н., доцент, профессор [*Lyudmila V. Sindeeva*, MD, PhD, Associate Professor, Professor]; e-mail: lsind@mail.ru, SPIN-код: 9456-5564, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0469-9552>

Хапиллина Елена Алексеевна, к.м.н., доцент [*Elena A. Hapilina*, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: hapilina_elena@mail.ru, SPIN-код: 6233-8154, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-5123>

Медведева Надежда Николаевна, д.м.н., профессор [*Nadezhda N. Medvedeva*, MD, PhD, Professor]; e-mail: medvenad@mail.ru, SPIN-код: 6144-1780, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7757-6628>