

риод 2016–2020 гг. на основе значений СПЗ и СПСм РШМ сложилась в КК, НАО и ЧАО.

Такой результат частично подтверждается исследованием, основанным на анализе заболеваемости РШМ в этой же группе ТЕ, но включившим больший период наблюдения – с 2011 по 2019 г. (9 лет), в котором на этих же территориях была выявлена неблагоприятная ситуация в отношении РШМ [1].

Обращает на себя внимание факт того, что все три ТЕ, в которых выявлена самая неблагоприятная ситуация в АЗРФ в отношении РШМ - КК, НАО и ЧАО, расположены в восточной части Арктики. Также территории двух ТЕ из этих трех - НАО и ЧАО - относятся к АЗРФ полностью и характеризуются этническим разнообразием населения.

**Заключение.** Основываясь на значениях СПЗ и СПСм РШМ в 2016–2020 гг. среди ТЕ, поселения которых полностью или частично отнесены к АЗРФ и России в целом, можно утверждать, что в них присутствует неблагоприятная ситуация в отношении РШМ. Поэтому на этих территориях особенно требуется применение новых и усиление имеющихся мероприятий, направленных на его профилактику, раннее выявление и повышение эффективности лечения. В большинстве ТЕ заболеваемость РШМ и ее динамика, а также динамика смертности от РШМ в течение пяти лет (с 2016 по 2020 г.) показывают худшую ситуацию, чем в России в целом. Наиболее уязвимыми в отношении РШМ в текущее время является население КК, а также НАО и ЧАО.

## Литература

1. Анализ заболеваемости раком шейки матки в Арктической зоне Российской Федерации для выявления регионов, остро нуждающихся в его профилактике / И.В. Кононова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2021. - № 4(76). – С. 103-107. – doi: 10.25789/YMJ.2021.76.24

Analysis of the cervical cancer incidence in the Arctic Zone of the Russian Federation for identification of the regions in first need of its prevention / I.V.Kononova [et al.] // Yakut medical journal. 2021; 4(76): 103-107. doi: 10.25789/YMJ.2021.76.24

2. Инвестиционный портал Арктической зоны России Министерства Российской Федерации по развитию Дальнего Востока и Арктики. [Электронный ресурс]. URL: <https://arctic-russia.ru/about/> (Дата обращения: 15.02.2022)

Investment Portal of the Arctic Zone of the Russian Federation of the Ministry for the Development of the Russian Far East and Arctic [Electronic resource]. URL: <https://arctic-russia.ru/about/> (Date of access: February, 15, 2022)

3. Межрегиональный анализ заболеваемости раком шейки матки и смертности от него в Сибирской части России (2008–2019 гг.) / И.В. Кононова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2021. - № 2(74). – С. 70-76. – doi:10.25789/YMJ.2021.74.18

Interregional analysis of cervical cancer incidence and mortality in the Siberian part of Russia (2008-2019) / I.V.Kononova [et al.] // Yakut medical journal. 2021; 2(74): 70-76. – doi: 10.25789/YMJ.2021.74.18

4. Портал для медицинских и фармацевтических работников «ONCOLOGY.ru» [Электронный ресурс]. - URL: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/) (Даты обращения 14.01.2021–15.02.2022)

Website for medical and pharmaceutical workers "ONCOLOGY.ru" [Electronic resource]. - URL: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/). (Dates of access January, 14, 2021 – February, 15, 2022)

5. Сайт Президента Российской Федерации. [Электронный ресурс]. URL: <http://static.kremlin.ru/media/events/files/ru/f8ZpjhAaQ0WB>

1zjywN04OgKil1mAvaM.pdf (Дата обращения: 15.02.2022)

Website of the President of the Russian Federation [Electronic resource]. URL: <http://static.kremlin.ru/media/events/files/ru/f8ZpjhAaQ0WB1zjywN04OgKil1mAvaM.pdf> (Date of access: February, 15, 2022)

6. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). [Электронный ресурс]. URL: <https://rosstat.gov.ru/> (Дата обращения: 20.02.2022)

Federal State Statistics Service (Rosstat). [Electronic resource]. URL: <https://rosstat.gov.ru/> (Date of access: February, 20, 2022)

7. Global Cancer Observatory. [Электронный ресурс]. URL: <https://gco.iarc.fr/> (Дата обращения: 15.02.2022 г.)

Global Cancer Observatory. [Electronic resource]. URL: <https://gco.iarc.fr/> (Date of access: February, 15, 2022)

8. World Bank. [Электронный ресурс]. URL: [https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL?most\\_recent\\_value\\_desc=true](https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL?most_recent_value_desc=true) (Дата обращения: 22.02.2022)

World Bank. [Electronic resource]. URL: [https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL?most\\_recent\\_value\\_desc=true](https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL?most_recent_value_desc=true) (Date of access: February, 22, 2022)

9. World Health Organization. «Глобальная стратегия по ускорению элиминации рака шейки матки как проблемы общественного здравоохранения и установленные в ней цели и задачи на период 2020–2030 гг.» от 3 августа 2020 WHA73.2 [Электронный ресурс]. URL: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA73/A73\\_R2-ru.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA73/A73_R2-ru.pdf) (Дата обращения: 21.08.2021)

World Health Organization. "Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem and to achieve the targets in 2020 – 2030" [Electronic resource]. URL: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA73/A73\\_R2-ru.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA73/A73_R2-ru.pdf) (Date of access: August, 21, 2021)

10. World Health Organization. International Agency for Cancer Research. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.iarc.who.int/> (Дата обращения: 15.02.2022 г.)

World Health Organization. International Agency for Cancer Research. [Electronic resource]. URL: <https://www.iarc.who.int/> (Date of access: February, 15, 2022)

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.23

УДК 612.123:612.592.1

А.В. Ефремова, Е.А. Исаков

## ВЕРИФИЦИРОВАННЫЙ СЛУЧАЙ НАЛИЧИЯ АКТИВНОЙ БУРОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У КОРЕННОГО ЖИТЕЛЯ АРКТИЧЕСКОГО УЛУСА ЯКУТИИ

Описан случай верификации активной бурой жировой ткани у больного 40 лет, профессионального охотника, жителя арктического улуса Якутии. Настоящая бурая жировая ткань была обнаружена в пробах жировой ткани из паранефральной клетчатки. Образцы жировой ткани показали высокую иммунореактивность на маркер активности данной ткани - митохондриальный белок UCP1.

**Ключевые слова:** бурая жировая ткань, холод, гистология, иммуногистохимия, UCP1.

A case of verification of active brown adipose tissue in a 40-year-old patient, a professional hunter resident of the Arctic ulus of Yakutia, is described. The real brown adipose tissue was detected in samples of adipose tissue from the paranephral fiber. Adipose tissue samples showed high immunoreactivity to the activity marker of this tissue - mitochondrial protein UCP1.

**Keywords:** brown adipose tissue, cold, histology, immunohistochemistry, UCP1.

**ЕФРЕМОВА Аграфена Владимировна** – к.б.н., с.н.с. ФГБНУ ЯНЦ КМП, [a.efremova01@mail.ru](mailto:a.efremova01@mail.ru), **ИСАКОВ Евгений Андреевич** – врач-патологоанатом РБ№1-НЦМ г. Якутск, [metastasis@mail.ru](mailto:metastasis@mail.ru).

Якутия является одним из крупных регионов РФ с преобладанием экстремально низких температур в течение года. Более 40% территории республики находится за Северным полярным кругом и относится к Арктической зоне.

Экстремальные условия Арктики оказывают влияние на адаптационный потенциал, отражаются на функциональном состоянии организма человека и его работоспособности, уровне здоровья и продолжительности активной жизни.

Освоение и развитие Арктики является одним из приоритетных направлений государственной политики России. Жизнеобеспечение и экономический потенциал страны существенно образом определяются именно здоровьем населения. Исследования, направленные на обеспечение здоровья населения Арктики, становятся особенно актуальными в современных условиях.

Первое описание бурой жировой ткани относится к 1551 г., когда Гесснер в книге по анатомии описал эту ткань как «*pes pinguitudo pes saeo*», что означает «ни жир, ни плоть» [1]. Однако в качестве термогенного органа, необходимого для терморегуляции млекопитающих, она была признана лишь менее полувека назад [2]. В течение второй половины XX и начала XXI века считалось, что он присутствует только у новорожденных и по истечении года исчезает [2,3]. Хотя некоторые косвенные данные и раньше заставляли нескольких авторов предполагать ее наличие [1,4-9], только при появлении позитронно-эмиссионной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ-ФДГ), метода функциональной визуализации, оценивающей области повышенной метаболической активности, который стал чаще использоваться при наблюдении за некоторыми видами рака, бурая жировая ткань была обнаружена по крайней мере в одной подгруппе взрослой человеческой популяции [2,10-14]. Это открытие вызвало большой интерес у исследователей в данной области и сформировало гипотезу о том, что наличие или отсутствие бурой жировой ткани может быть причиной таких распространенных метаболических заболеваний, как ожирение и диабет 2 типа, а также, вероятно, потенциальной терапевтической мишенью, поскольку посредством несократительного термогенеза тратится избыток энергии.

Однако, несмотря на наличие множества косвенных признаков активации бурой жировой ткани у взрослых

жителей регионов с экстремально холодным климатом, вплоть до настоящего времени факт не был подтвержден гистоморфологической верификацией бурой жировой ткани.

В данной статье мы описываем случай верифицированного факта наличия метаболически активной бурой жировой ткани у коренного жителя арктического улуса Якутии.

**Материал и методы исследования.** Гистологические исследования проводились на базе патологоанатомического отдела ГАУ РС(Я) «РБ№1-НЦМ» и факультета анатомии человека и животных Политехнического университета дель Марке (Анкона, Италия). Работа проведена в рамках международного сотрудничества между Якутским научным центром комплексных медицинских проблем (Якутск) и Политехническим университетом дель Марке.

У больного были получены образцы жировой ткани из паранефральной клетчатки, взятые из области, окружающей почечную артерию, после нефрэктомии по поводу мочекаменной болезни.

Собранные образцы фиксировались погружением в 4%-ный параформальдегид в 0,1M фосфатном буфере (ФБ), pH 7,4. После тщательной промывки в ФБ образцы обезживались в градуированной серии этанола, были очищены в силололе и парафинированы. Из каждого образца были получены серийные парафиновые срезы толщиной 3-4 мкм. Образцы были окрашены гематоксилином и эозином для оценки морфологии. Все исследования были проведены на световом микроскопе Nikon Eclipse 800 (Nikon, Токио, Япония), оснащенном ПЗС-камерой.

Иммунореактивность на митохондриальный белок UCP1 исследовали в качестве минимумов. Срезы инкубировали в 3%-ном  $H_2O_2$  растворе (в  $dH_2O$ ; 5 мин) для блокирования эндогенной

пероксидазы, далее промывали в фосфатно-буферном физиологическом растворе (PBS) и инкубировали в 2%-ном блокирующем растворе (в PBS; 20 мин).

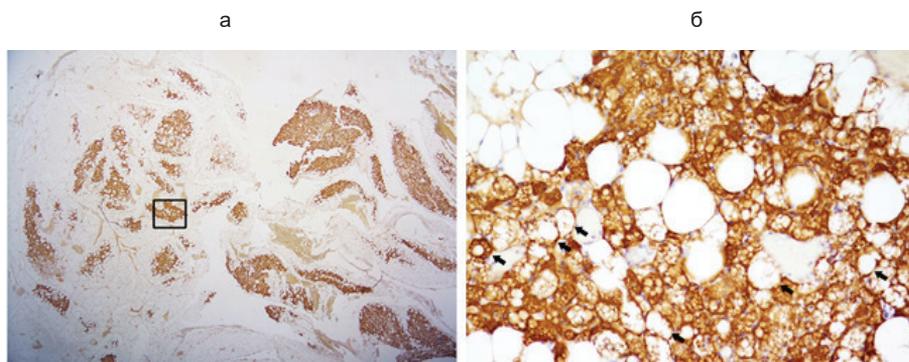
Гистохимические реакции проводили с использованием набора Vectastain ABC (Vector Laboratories) и Sigma Fast 3,3'-диаминобензидина (Sigma-Aldrich) в качестве субстрата. Далее срезы были окрашены гематоксилином, обезжожены и установлены в Eukitt (Fluka, Deisenhofen, Германия). Для оценки специфичности антител в каждом случае были получены отрицательные контрольные данные путем исключения первичного антитела.

Срезы, окрашенные на UCP1, были использованы для подсчета адипоцитов (~5000 адипоцитов в каждом образце). Количество адипоцитов было подсчитано с помощью программного обеспечения Lucia Image (версия 4.82, Nikon Instruments, Флоренция, Италия). Результаты представлены в процентах UCP1-иммунореактивных мультифокулярных адипоцитов от общего числа подсчитанных адипоцитов.

Исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике ЯНЦ КМП (протокол №46 от 24 мая 2018 г.).

**Результаты и обсуждение.** Больной Р., мужского пола, 40 лет, рост 168 см, худощавого телосложения, родился и проживает в Среднеколымском улусе (Арктическая зона Якутии), профессиональный охотник-кадровик, национальность эвенк. Значительную часть рабочего времени он проводил вне помещений и подвергался значительному воздействию холода.

В материале представлены фрагменты паранефральной клетчатки, взятые из области, окружающей почечную артерию. Среди белых адипоцитов с унивакуольным строением и эксцентричным ядром имеются обширные поля клеток меньшего раз-



Иммуногистохимический анализ (UCP1) надпочечного жира пациента, перенесшего нефрэктомии по поводу мочекаменной болезни. Увеличение 600 мкм (а) и 40 мкм (б)

мера с мультивакуольной структурой, центральным расположением ядра и выраженной васкуляризацией – бурых адипоцитов (рисунок).

При микроскопическом исследовании выявлена типичная для бурой жировой ткани гистологическая картина, представленная обилием мультилокулярных адипоцитов.

Иммуногистохимическое исследование на UCP 1 показало, что содержание мультилокулярных и пауцилокулярных адипоцитов составило 54,9%. Все UCP1-позитивные мультилокулярные адипоциты данного больного были особенно интенсивно иммунореактивны по сравнению с теми, которые были исследованы в биоптатах, полученных при некропии.

Однако наличие обильных однолокулярных иммунореактивных клеток UCP1 во всех исследованных висцеральных отложениях подтверждает идею о том, что висцеральная жировая ткань взрослых мужчин наделена способностью к трансдифференцировке адипоцитов. В частности, почти исключительное присутствие моноклональных иммунореактивных клеток UCP1 в периренальном жире исследованных особенно поддерживает такую пластичность. Типичные климатические условия Арктики могут объяснить высокое содержание мультилокулярных адипоцитов у обследованного.

**Заключение.** Следует отметить, что это сообщение является первым свидетельством присутствия подтвержденной маркером UCP1 бурой

жировой ткани у взрослых людей, живущих в Арктическом регионе. Изучение значительного обилия мультилокулярных клеток, их популяции, экспрессирующей UCP1, и более интенсивной иммунореактивности у лиц, подвергающихся холоду, индуцированного холодом браунинга висцерального жира у взрослых людей в дальнейшем может стать основой для специфической терапии ожирения и связанных с ним метаболических нарушений.

### Литература

- Gessner K. *Historiae Animalium: Lib I De Quadrupedibus vivi- paris.* 1551.
- Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev.* 2004;84(1):277-359.
- Tam CS, Lecoultre V, Ravussin E. Brown adipose tissue: mechanisms and potential therapeutic targets. *Circulation.* 2012;125(22):2782-91.
- Himms-Hagen J. Obesity may be due to a malfunctioning of brown fat. *Can Med Assoc J.* 1979;121:1361-4.
- Joy RTJ. Responses of cold-acclimated men to infused norepinephrine. *J Appl Physiol.* 1963;18:1209-12.
- Jung RT, Leslie P, Nicholls DG, Cunningham S, Isles TE. Energy expenditure in normal and diabetic man: the role of brown adipose tissue. *Health Bull (Edinb).* 1988;46(1):55-62.
- Kang BS, Han DS, Paik KS, Park YS, Kim JK, Kim CS, et al. Calorigenic action of norepinephrine in the Korean women divers. *J Appl Physiol.* 1970;29:6-9.
- Lesna I, Vybiral S, Jansky L, Zeman V. Human nonshivering thermogenesis. *J Therm Biol.* 1999;24:63-9.
- Bouillaud F, Villarroya F, Hentz E, Raimbault S, Cassard AM, Riquier D. Detection of brown adipose tissue uncoupling protein mRNA in adult patients by a human genomic probe. *Clin Sci.* 1988;75:21-7.
- Hany TF, Gharehpapagh E, Kamel FM, Buck A, Himms-Hagen J, von Schulthess GK. Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29(10):1393-8.
- Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293:E444-52.
- 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):1509-17.
- van Marken Lichtenbelt WD, Vanhomerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med.* 2009;360(15):1500-8.
- Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglin M, Westergren R, Niemi T, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med.* 2009;360(15):1500-8.
- Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Three years with adult human brown adipose tissue. *Ann NY Acad Sci.* 2010;1212:E20-36.
- Matthias A, Ohlson KB, Fredriksson JM, Jacobsson A, Nedergaard J, Cannon B. Thermogenic responses in brown cells are fully UCP1-dependent. UCP2 or UCP3 do not substitute for UCP1 in adrenergically or fatty-acid induced thermogenesis. *J Biol Chem.* 2000;275:25073-81.
- Chechi K, Nedergaard J, Richard D. Brown adipose tissue as an anti-obesity tissue in humans. *Obes Rev.* 2014;15:92-106.
- Arch JAT, Ainsworth AT, Cawthorne MA, Piercy V, Sennitt MV, Thody VE, et al. Atypical beta-adrenoceptor on brown adipocytes as target for anti-obesity drugs. *Nature.* 1984;309:163-5.
- Rothwell NJ, Stock MJ. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature.* 1979;281(5726):31-5.
- Cinti S. The adipose organ at a glance. *Dis Model Mech.* 2012;5(5):588-94.