

aged over 60? Meta-analysis / N. Ciesielska, R. Sokolowski, E. Mazur [et al.] // *Psychiatr Pol.* – 2016. – Vol. 50(5). – P. 1039-1052. doi:10.12740/pp/45368

18. Lancu I. The minimal state examination--an up-to-date review / I. Lancu, A. Olmer // *Harefuah.* – 2006. – Vol. 145(9). – P. 687-690.

19. Subjective cognitive decline and risk of MCI: The Mayo Clinic Study of Aging /

A.C. van Harten, M.M. Mielke, D.M. Swenson-Dravis [et al.] // *Neurology.* – 2018. – Vol. 91(4). – P. e300-e312. doi:10.1212/WNL.0000000000005863

20. Subjective cognitive decline: preclinical manifestation of Alzheimer's disease / L. Yan, S. Pei, J. Wen [et al.] // *Neurol Sci.* – 2019. – Vol. 40(1). – P. 41-49.

21. The Global Deterioration Scale for as-

essment of primary degenerative dementia / B. Reisberg, S.H. Ferris, M.J. De Leon [et al.] // *Am J Psychiatry.* – 1982. – Vol. 139(9). – P. 1136-1139. doi:10.1176/ajp.139.9.1136

22. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis / M. Prince, R. Bryce, E. Albanese [et al.] // *Alzheimer's Dement.* – 2013. – Vol. 9(1). – P. 63-75. doi:10.1016/j.jalz.2012.11.007.

А.В. Ефремова

РОЛЬ БУРОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В МЕТАБОЛИЗМЕ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА. НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.22

УДК 611.018.26:616-056.52

В данном обзоре представлены основные и современные этапы исследования бурой жировой ткани в организме человека и животных, а также потенциальная роль данной ткани в их энергетическом обмене.

Ключевые слова: бурая жировая ткань, ожирение, термогенез, UCP-1, энергетический обмен.

This review presents the main and latest stages of the study of brown adipose tissue in humans and animals, as well as the potential role of this tissue in their energy metabolism.

Keywords: brown adipose tissue, obesity, thermogenesis, UCP-1, energy metabolism.

Введение. Первое описание бурой жировой ткани (БЖТ) относится к 1551 г., когда немецкий ученый Гесснер в своем атласе по анатомии описал эту ткань как "nes pinguitudo nes caro", что означает "ни жир, ни плоть" [1]. Однако в качестве органа, продуцирующего тепло для терморегуляции млекопитающих, она была признана лишь менее полувека назад [2]. Со второй половины XX в. считалось, что БЖТ присутствует только у новорожденных и с течением одного года данная ткань редуцируется [2,3]. Однако немногочисленные исследования предполагали наличие БЖТ и в организме взрослых людей [1,4-9]. Только с использованием в широкой практике позитронно-эмиссионной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой (¹⁸ФДГ-ПЭТ), оценивающей области повышенной метаболической активности, которая стала чаще использоваться при наблюдении за некоторыми видами рака, БЖТ была обнаружена по крайней мере в одной подгруппе взрослой человеческой популяции [2,10-14]. Это удивительное открытие вызвало большой интерес у исследователей в данной области и поддержало гипотезу о том, что наличие или

отсутствие бурой жировой ткани может быть причиной таких распространенных неинфекционных заболеваний, как ожирение и диабет II типа, а также может быть использовано как потенциальная терапевтическая стратегия, поскольку несократительный термогенез способствует расходованию избытка энергии в организме человека.

Функция и строение бурой жировой ткани. Основная функция бурой жировой ткани заключается в терморегуляции посредством несократительного термогенеза [1]. Данный термогенез происходит благодаря уникальному и специфическому ферменту под названием UCP-1 (разобщающий белок-1), который отключает производство энергии АТФ в митохондриях, вырабатывая вместо этого тепло [1,15]. UCP-1 - это уникальный белок, который способствует утечке протонов через внутреннюю мембрану митохондрий, уменьшая трансмембранный электрохимический градиент протонов, и таким образом обеспечивает несократительный термогенез путем выработки тепла [1,15]. UCP-1 является маркером термогенных адипоцитов (не только классических бурых, но и недавно открытых бежевых адипоцитов), и считается, что это единственный белок, физиологически способный вызывать несократительный термогенез, поскольку мыши с нокаутом UCP-1 могут вырабатывать тепло только при ознобе [2,16].

БЖТ активируется симпатическими норадренергическими рецепторами, в основном через бета-3-адренорецепторы [2]. Холод является основным физиологическим стимулятором для этой норадренергической активации, поскольку млекопитающим необходимо поддерживать термонейтральность, но уже давно предполагается, что она также может активироваться пищей [2,16,17].

При микроскопическом исследовании БЖТ видны клетки с множеством жировых капель и многочисленными митохондриями, положительно экспрессирующими UCP-1 [2,18,19]. Классические белые адипоциты имеют одну большую жировую вакуоль и меньшее количество митохондрий, что указывает на их функцию хранения энергии [19].

Недавние исследования показали, что при относительно небольшой массе БЖТ в организме млекопитающих ее активация может в 4 раза увеличить энергозатраты животного, поскольку происходит увеличение перфузии тканей [15,19-21]. Для выработки тепла используется не только жир, хранящийся в липидных каплях, но и свободные жирные кислоты и глюкоза из системной циркуляции, что экспоненциально увеличивает термогенный потенциал [15]. Это имеет особое значение для зимоспящих животных, поскольку существует острая необходимость в

ЕФРЕМОВА Аграфена Владимировна – к.б.н., с.н.с. Арктического мед. центра Якутского науч. центра комплексных медицинских проблем, a.efremova01@mail.ru.

повышении температуры тела после микропробуждений, которые происходят во время сна [2,19,20]. Во время гибернации метаболизм протекает в условиях гипотермии и организм животного должен как можно быстрее достичь терморегуляции во время микропробуждения или после окончания периода гибернации [2, 19]. Только термогенная ткань с высокой емкостью способна обеспечить адекватную краткосрочную терморегуляцию [22].

Помимо зимоспящих животных, хорошо известна важная роль бурой жировой ткани для мелких млекопитающих (грызунов), у которых площадь поверхности тела больше пропорциональна внутреннему объему [2,22,23]. Эта большая площадь увеличивает потери тепла в окружающую среду и требует больше энергии, используемой БЖТ для поддержания терморегуляции. Так, например, младенцы обладают высоким соотношением площадь/объем, и уже давно доказано, что БЖТ присутствует в организме людей в раннем возрасте [2,21]. Однако с постепенным уменьшением площади поверхности по отношению к внутреннему объему снижаются энергетические затраты на терморегуляцию, и поэтому считалось, что БЖТ подвергается постепенной инволюции до полного исчезновения в раннем детстве [21]. Однако изобретение, а затем и внедрение в практику ^{18}F -ПЭТ изменили эту точку зрения, поскольку была выдвинута гипотеза, что по крайней мере у небольшой части людей БЖТ сохраняется и во взрослой жизни, так как обнаружение у части обследуемых участков метаболической активности повышает вероятность существова-

ния незамеченного термогенного жира [15,21].

Новые этапы в исследовании бурой жировой ткани у взрослых людей. ^{18}F -ПЭТ - это функциональное исследование, которое характеризуется способностью обнаруживать метаболически активные участки, поглощающие 18-фтордезоксиглюкозу (^{18}F ДГ) - радиоизотоп глюкозы [19,24,25]. Он начал использоваться в 1990-х гг., в основном в диагностике онкологии, для обнаружения опухолей и метастазов, которые обычно имеют высокую скорость метаболизма и, следовательно, высокое поглощение глюкозы. При ^{18}F -ПЭТ сканировании такие органы, как сердце и мозг, также постоянно обнаруживаются, так как известно, что эти органы имеют выраженное потребление глюкозы даже во время голодания [24,25].

При ПЭТ-исследованиях были выявлены двусторонние симметричные области поглощения ^{18}F ДГ в надключичной, шейной и парастернальной областях, которые не могли быть интерпретированы как опухоли из-за описанных характеристик [7,24,26]. Высокоактивные области анатомически находились в зонах ослабления жира на компьютерной томографии, что свидетельствует о наличии метаболически активного жира. Высокая доля изображений с такими характеристиками на ^{18}F ДГ-ПЭТ у лиц с диагнозом феохромоцитомы, у которых катехоламин-продуцирующие опухоли известны как интенсивная норадренергическая активация, вызвала подозрение, что эти области на самом деле были нераспознанной бурой жировой тканью, которая пролиферировала под воздействием хронич-

еских норадренергических стимулов [7,27,28].

Интерес со стороны эндокринологов и специалистов по метаболизму возрос в 2007 г. после публикации статьи, в которой были представлены убедительные доказательства того, что, с функциональной точки зрения, эти области, обнаруженные при ^{18}F ДГ-ПЭТ сканировании, являются бурой жировой тканью [15]. Однако всего два года спустя, после публикации трех статей, научное сообщество признало, что по крайней мере часть взрослых людей обладает бурой жировой тканью [12-14]. Краткие результаты исследований представлены в табл. 1.

Суress и его коллеги проанализировали 3640 ^{18}F ДГ-ПЭТ, проведенных для выявления новообразований, и обнаружили участки поглощения, свидетельствующие о наличии БЖТ у 7,5% женщин и 3,1% мужчин [12]. Такие показатели, как возраст, индекс массы тела (у пожилых людей), наружная температура и уровень глюкозы натощак, были обратно пропорциональны положительным результатам ПЭТ, а применение бета-блокаторов было связано с более низкой вероятностью обнаружения участков поглощения. Однако после многофакторного анализа концентрация глюкозы и ИМТ потеряли свою статистическую значимость, но ИМТ продолжал иметь значительную отрицательную связь с поглощением у пожилых людей.

Научная группа под руководством Van Marken Lichtenbelt провела ^{18}F ДГ-ПЭТ у 24 чел. после экспозиции при низких температурах (16 °C в течение 2 ч), в легкой одежде и без озноба тела [13]. По данным исследования, было

Таблица 1

Краткое изложение результатов трех статей журнала *New England Journal of Medicine* за 2009 г., которые подтвердили научному сообществу наличие бурой жировой ткани у взрослых людей

Van Marken Lichtenbelt and cols. [13]	Virtanen and cols. [14]	Cypess and cols. [12]
Активная БЖТ выявлена при ФДГ-ПЭТ у 96% людей после острого воздействия холода	Индукционное холодом поглощение ПЭТ-ФДГ было в 15 раз выше в парацервикальной и надключичной жировых тканях у 5 испытуемых	Положительные результаты сканирования были отмечены у 7,5% женщин и 3,1% мужчин
Значительно более низкая активность у лиц с избыточным весом и ожирением (единственный субъект с отрицательным результатом ПЭТ страдал ожирением)	Математический анализ предполагает снижение массы тела на 4,1 кг в течение 1 года при активной бурой жировой ткани у исследованных	Вероятность обнаружения обратно пропорциональна температуре наружного воздуха, годам, ИМТ у пожилых людей
Более высокая активность имеет статистически значимую прямую положительную корреляцию со скоростью метаболизма в состоянии покоя и отрицательную корреляцию с ИМТ и жировой массой тела исследованных	Были собраны образцы биопсии трех субъектов, которые продемонстрировали уровни РНК-мессенджера и белка UCP-1, а также других маркеров бурого жира (таких как PGC1a, DIO2, PRDM16 и ADRB3), а морфологическая оценка показала обилие мультилокальных адипоцитов	Вероятность обнаружения обратно пропорциональна гликемии натощак при однофакторном анализе, но не значима при многомерном анализе

выявлено 96% положительных результатов, а также получена обратная пропорциональная зависимость между уровнем поглощения (килобеккерели) и ИМТ (условным количеством жира в организме). Только у одного обследуемого, страдавшего ожирением, после воздействия холода наблюдалось отрицательное поглощение. Также образцы жировой ткани, полученные из областей с положительным поглощением ^{18}F ДГ, имели высокую иммунореактивность на белок UCP-1, что свидетельствовало о наличии метаболически активной БЖТ.

В последней работе, опубликованной в вышеупомянутом издании, Virtanen и соавт. проанализировали биопсию тканей из ПЭТ-позитивных областей, визуализированных у трех молодых людей, и обнаружили положительную экспрессию UCP-1, подтвердив наличие бурой жировой ткани [14]. Учитывая, что только 10% энергии, используемой БЖТ, приходится на глюкозу и 90% - на жирные кислоты, финская группа рассчитала путем математического анализа на основе поглощения ФДГ у этих людей увеличение энергозатрат на 7%, что соответствует потере веса в 4,1 кг в год.

Ни одно из исследований не было направлено на оценку причинно-следственных связей между ИМТ и наличием или отсутствием БЖТ, что приводит к бесчисленным гипотезам. Одна из гипотез заключается в том, что, поскольку люди с ожирением имеют большую жировую защиту, они могут чувствовать меньше холода, что, в свою очередь, означает, что им требуется меньше активации БЖТ. Другая версия, требующая дальнейшего изучения, заключается в том, что отсутствие бурой жировой ткани может быть, по крайней мере частично, связано с увеличением веса и снижением уровня глюкозы в крови у определенной подгруппы людей.

Роль бурой жировой ткани в метаболизме человека. После появления первых ^{18}F ДГ-ПЭТ изображений была выдвинута гипотеза, что БЖТ является остаточным органом, подобно другим органам, которые часто не инволюционируют во время развития эмбриона. Данные исследований Van Marken Lichtenbelt продемонстрировали почти 100% поглощения при стимуляции холодом и сделали эту гипотезу менее вероятной [13].

Общая масса бурой жировой ткани у человека не превышает 60-100 г, что составляет лишь незначительную часть массы белой жировой ткани,

даже у людей с низкой массой тела [21]. Однако, как уже отмечалось, перфузия БЖТ значительно увеличивается при норадренергической стимуляции, что приводит к высокому периферическому поглощению глюкозы и жирных кислот, что делает БЖТ энергоемкой тканью, а также важным регулятором гомеостаза глюкозы [2,20,21,29,30]. Данная ткань обладает инсулинозависимой способностью поглощать глюкозу и способствует клиренсу свободных жирных кислот, что тесно связано с инсулинорезистентностью [24].

Некоторые исследования пытались оценить увеличение энергозатрат после активации БЖТ и были получены данные о колебаниях от 5 до 77% по сравнению с базальным уровнем [21]. Как было описано ранее, Virtanen и соавт. предположили увеличение базального метаболизма на 7% [14]. Orava и соавт. обнаружили аналогичное увеличение на 8% после воздействия холода, но когда анализ проводился только у ^{18}F ДГ-ПЭТ-позитивных людей, увеличение возросло до 22% [29]. Quellett и коллеги измерить энергозатраты методом непрямой калориметрии до и после воздействия холода в рубашке, намоченной водой при температуре 18°C [31]. Процентное увеличение в этом исследовании достигло 77% после воздействия холода. Научная группа под руководством Yoneshiro разделила положительный и отрицательный результат ПЭТ-ФДГ в отношении активации БЖТ и обнаружила стимулированное 25% повышение энергозатрат в положительной группе, что соответствует 358 ккал [31]. Однако гипотеза об адипостатах утверждает, что повышение энергозатрат должно обязательно привести к параллельному повышению потребления энергии, чтобы избежать колебаний веса [33,34]. Чтобы лучше понять, что происходит с энергетическим балансом в ситуации увеличения энергозатрат вследствие термогенеза, необходимо оценить исследования на животных, так как исследований в этой области в организме людей не так много.

Cannon и Nedergaard выявили увеличение объема потребления кислорода и энергии у животных, подвергшихся воздействию более низких температур, при этом увеличение питания было пропорционально потреблению кислорода, но животные, живущие на холоде, не набрали вес [32]. Однако несколько авторов, основываясь на различных результатах в разных экспериментах, по-прежнему считают,

что любое увеличение энергозатрат будет легко компенсировано увеличением потребления пищи и что изолированная активация БЖТ не приведет к потере веса [16,23,35,36]. Ravussin и соавт. выдвинули оригинальное предположение, что активация БЖТ в сочетании с анорексигенным препаратом может вызвать синергию потери веса за счет диссоциации повышенных энергозатрат с потреблением пищи, однако результаты его исследований, сочетавших острое прерывистое воздействие холода с приемом AM251, антагонистом эндоканнабиноидных рецепторов, не показали ни синергии, ни потери веса в группе, подвергавшейся воздействию холода и не получавшей это вещество [36].

Yoneshiro и соавт., которые проанализировали различия между БЖТ-положительными и БЖТ-отрицательными людьми на основе их поглощения ^{18}F ДГ-ПЭТ, сообщили, что БЖТ-положительные люди не набирали вес с возрастом [37]. У БЖТ-отрицательных испытуемых был высокий индекс массы тела, высокий процент жира в теле и масса абдоминального жира, что подтверждает предположение о том, что активация БЖТ способствует контролю веса и предотвращает развитие ожирения.

Gadea и коллеги описали случай редкой опухоли БЖТ, называемой гиберномой, у 68-летней женщины, которая в течение данного заболевания потеряла вес на 10 кг за 6 месяцев [37]. В течение года после операции женщина набрала 15 кг, но после резекции не было отмечено снижения энергозатрат и наблюдалось увеличение потребления пищи. Описание этого случая позволяет предположить, хотя, очевидно, со всеми ограничениями оценки единичного случая, что БЖТ способна вызывать потерю веса, по крайней мере, когда она присутствует в большом количестве и стимулируется. Еще одна ситуация, которая заслуживает упоминания, - это гипертиреоз. Так, Lahesmaa и соавт. выявили, что гипертиреоз, который часто приводит к значительной потере веса, связан с трехкратным увеличением поглощения глюкозы БЖТ, повышенными энергозатратами и высоким потреблением липидов в качестве энергетического субстрата [38]. Взаимосвязь между БЖТ и тиреоидными гормонами известна уже несколько десятилетий и описана многими авторами [2,39].

Индукцированный диетой термогенез и метаболическая неэффектив-

ность. Компонентами суточных энергозатрат являются базальная скорость метаболизма, энергетические затраты на физическую активность и термический эффект пищи [40]. Пищевой термогенез классически рассматривается как энергетические затраты на переваривание и хранение калорий. Однако несколько десятилетий назад была выдвинута гипотеза о другой концепции термогенеза, вызванного диетой и связанного с расходом энергии, которая тесно связана с БЖТ, хотя она была недостаточно признана, и лишь немногие исследователи пытались идти по этому пути до недавнего времени [16,17].

В 1979 г. Rothwell и Stock продемонстрировали в фундаментальном исследовании, опубликованном в журнале «Nature», что у крыс, которых хронически кормили "кафетерийной диетой", состоящей из рациона с высокой энергетической ценностью, богатого жирами и углеводами и бедного белками, наблюдалось непропорциональное увеличение энергозатрат, которое нельзя было объяснить только энергетической ценностью пищи [17]. Крысы набирали меньше веса, чем прогнозировалось, и было высказано предположение, что они тратили часть поступившей энергии в виде тепла. В соответствии с этими выводами в постпрандиальный период у крыс наблюдалась более высокая ректальная и межлопаточная температура. Анализ тканей данных крыс подтвердил увеличение массы бурой жировой ткани на 260% по сравнению с контрольными крысами, которых кормили стандартным рационом, что позволяет предположить, что расходуемая энергия поступала от пополнения и активации бурой жировой ткани.

Несмотря на влияние исследования, термогенез, индуцированный диетой, был почти забыт, по крайней мере, физиологами человека. Однако в 1999 г. Stock собрал серию исследований по перееданию, целью которых было оценить межиндивидуальные реакции на увеличение веса на основе возможных различий между процентами жировой массы и свободной от жира массы [39]. Используя закон термодинамики, Stock рассчитал, что для увеличения массы тела на один килограмм требуется от 30 до 45 кДж/кг. Однако у некоторых людей для набора одного килограмма потребовались значения до 100 кДж/кг. Единственная возможность, по мнению автора, заключается в том, что такой большой разброс обусловлен неэффективно-

стью метаболизма и термогенеза. Недавно Wijers и коллеги обнаружили линейную корреляцию между энергетическими затратами на набор веса в 1 кг и энергозатратами, вызванными холодом, предполагая, что в термогенезе, вызванном холодом, участвует тот же механизм, который приводит к метаболической неэффективности, возможно вызванному влиянию активности БЖТ [40].

Недавнее исследование, в котором оценивалась постпрандиальная ¹⁸ФДГ-ПЭТ, со всеми вытекающими отсюда оговорками в отношении интерпретации из-за постпрандиального поглощения глюкозы мышцами, показало, что по сравнению с термонейтральностью, после гиперкалорийной и гиперпротеиновой диеты наблюдается поглощение глюкозы БЖТ, аналогичное тому, которое происходит после активации холодом [41]. Тем не менее, другое аналогичное исследование поставило под сомнение значение термогенеза, вызванного диетой, продемонстрировав, что у хронически перекормливаемых людей (200% перекормливаемых) не увеличилось поглощение глюкозы БЖТ при сравнении результатов ¹⁸ФДГ-ПЭТ сканирования до и после периода перекормливания [42]. Сканирование на ¹⁸ФДГ-ПЭТ у пациентов с перееданием проводилось через 4 ч после приема пищи с использованием низкоуглеводной диеты. Сроки и состав питания могли исказить результаты.

Также было отмечено, что у лиц с конституционной худобой (КХ), даже при термонейтральных условиях, поглощение глюкозы в БЖТ было в 16,7 раза больше по сравнению с лицами с нормальным весом [43]. Напротив, у женщин с нервной анорексией, имеющих вес, сходный с весом людей с КХ, поглощение глюкозы БЖТ было практически нулевым, что позволяет предположить, что роль БЖТ метаболически неэффективна в этой редкой, но интересной подгруппе людей.

Хотя трудно представить себе эволюционное преимущество метаболической неэффективности, поскольку принято считать, что ожирение является результатом экономного фенотипа, приспособленного к накоплению энергии в условиях дефицита пищи, возможным объяснением может быть то, что БЖТ активна при низкобелковой диете, а термогенез важен для того, чтобы животное постоянно искало источники белка [2,16]. В действительности, на людях было продемонстрировано, что низкобелковые диеты

ассоциируются с большей метаболической неэффективностью, а высокобелковые диеты приводят к высокому термогенезу, причем последнее объясняется в основном высокой скоростью переваривания, метаболизма и хранения этого макронутриента [44].

Несмотря на то, что эта концепция является весьма спорной и опровергается некоторыми исследователями, идея о том, что бурая жировая ткань способствует расходованию избытка калорий в виде тепла и затрудняет набор веса у некоторых людей, заслуживает дальнейшего изучения и может привести к разработке препаратов, активирующих эти механизмы.

Распространенность бурой жировой ткани. Концепции рекрутации и активации. Как отмечалось ранее, в 2009 г. Surpass и коллеги обнаружили, что 7,5% женщин и 3,1% мужчин были БЖТ-позитивными при температуре окружающей среды [12]. Аналогичные результаты были получены в предыдущих исследованиях, проведенных в сходных условиях, с небольшими вариациями [23]. Van Marken Lichtenbelt и соавт. выявили 96% БЖТ-положительных лиц (только один мужчина с ожирением был БЖТ-отрицательным) после острого холодового воздействия [13], однако в японской популяции это число снизилось до 40% [31]. В Бразилии нет опубликованных исследований на эту тему, но неопубликованные данные свидетельствуют о еще более низком уровне. В табл. 2 показаны различия в поглощении БЖТ в разных популяциях при температуре окружающей среды и после воздействия холода [12-14,21,24,31]. В чем может быть причина таких различий при схожих экспериментах?

Чтобы лучше понять эту разницу, мы должны вернуться к физиологии и исследованиям на мышцах. Если животное живет в условиях полной термонейтральности и подвергается резкому воздействию холода, его первой реакцией является озноб для защиты внутренней температуры тела [2]. В этот момент у животного нет бурой жировой ткани, готовой активизироваться и поддерживать основную температуру тела. По мере длительности воздействия холода животное начинает набирать массу БЖТ и активировать ее, уменьшая дрожь. Когда рекрутация данной ткани достигает максимума, животное перестает дрожать и вся выработка тепла происходит за счет активации БЖТ, следовательно, митохондриального расщепления

Таблица 2

Распространенность положительного поглощения ПЭТ-ФДГ в различных группах населения из разных стран

Температура окружающей среды	Острое воздействие холода
США (Cohade и др.) – 13,7% (зимой), 4,% (в остальное время года)	Нидерланды (von Marken Lichtenbelt и др.) – 97%
США (Yeung и др.) – 3,7% (neck fat)	Финляндия (Virtanen и др.) – 100%
США (Cypress и др.) – 7,5% (женщины), 3,1% (мужчины)	Япония (Saito и др.) – 53%
Англия (Au-Yong и др.) – 7,2% (зимой), 2,5% (летом)	Япония (Yoneshiro и др.) – 46%
Канада (Ouellet и др.) – 6,8%	
Австралия (Lee и др.) – 8,5%	
Германия (Stefan и др.) – 3,05%	

УСР-1. После возвращения к термонейтральности у животного сохраняется рекрутированная БЖТ, неактивная, но готовая к активации в случае нового воздействия холода. Это демонстрируется путем введения норадреналина до и после рекрутирования. Увеличение энергозатрат после рекрутирования является значительным, что доказывает, что БЖТ была рекрутирована и готова к активности, в отличие от того, что происходит раньше, когда БЖТ не рекрутирована для быстрой активации после острого стимулирования норадреналином.

Это фундаментальная концепция, поскольку она помогает объяснить, почему существует такой популяционный разброс в поглощении ^{18}F -ПЭТ - ежедневное хроническое воздействие холода, вероятно, рекрутирует БЖТ, которая может стать более активной после острого снижения температуры окружающей среды. Эта гипотеза была подтверждена исследованиями двух научных групп, которые обнаружили значительную активацию БЖТ после хронического и ежедневного воздействия холода, а также повышение энергозатрат во время острого воздействия холода после хронической стимуляции по сравнению с острым воздействием холода в начале эксперимента [45,46].

На основании этой гипотезы более высокий процент БЖТ-положительных лиц был выявлен в зимний сезон. Другая интересная теория, которая помогает объяснить эту разницу, заключается в том, что фотопериодизм также может препятствовать набору БЖТ. При сокращении светового дня, в преддверии зимы, БЖТ может медленно рекрутироваться, чтобы иметь достаточный уровень, готовый к началу холодов, и предотвратить зависимость термонейтральности организма от дрожи. Мелатонин играет значительную роль в данном процессе. Так, в

исследовании на животных во время сна было показано более высокое содержание массы БЖТ у животных, которые получали мелатонин [47], а в недавнем исследовании наблюдалась высокая температура тела у мышей, получавших добавку мелатонина в количестве 10 мг/кг, которая была выявлена с помощью инфракрасной термографии [48].

Новые методы визуализации для обнаружения бурой жировой ткани. В изучении БЖТ возможны трудности, отчасти связанные с методами обнаружения. Так, ^{18}F -ПЭТ был основополагающим для идентификации БЖТ у взрослых людей, но это дорогостоящий метод, в котором используется ионизирующее излучение и метод зависит от активации данной ткани для обнаружения [16]. Поскольку только 10% поглощения БЖТ происходит за счет глюкозы, чувствительность метода, использующего в основном поглощение глюкозы, может быть низкой [15].

Поэтому предлагаются новые методы визуализации для замены ^{18}F -ПЭТ в научных исследованиях и клинической практике [47]. Валидационные исследования магнитного резонанса уже проводились на животных, при этом были получены многообещающие результаты и хорошие возможности для обнаружения депо бурых адипоцитов в белой жировой ткани [48]. Экспериментальные исследования также проводились на людях и показали хорошую чувствительность с дополнительным преимуществом обнаружения даже неактивной ткани [49,50].

Другим доступным вариантом исследования является инфракрасная термография (ИТ), неинвазивный и простой метод, который оценивает температуру тела в различных тканях по изображению (этот метод давно используется в гражданском строительстве и при таких медицинских со-

стояниях, как анастомоз и рак) [51,52]. Возможность получения результатов с помощью ИТ делает этот метод перспективным и полезным, о чем свидетельствует исследование Lee и коллег, в котором описано повышение температуры в соответствующих БЖТ областях после воздействия холода и приема пищи у людей [53]. Исследования у детей с помощью инфракрасной термографии также показали многообещающие результаты [54]. Varga и соавт. представили новый вариант исследования, используя двухэнергетическую компьютерную томографию (ДКТ) [47].

В **заключение** следует отметить, что изучение бурой жировой ткани получило огромное развитие после обнаружения ^{18}F -ПЭТ у взрослых людей, став интенсивным направлением исследований не только в общей биологии, но и в медицине. Большинство из них являются недавними открытиями и поэтому нуждаются в дальнейшем изучении и обосновании.

Активация БЖТ опосредованного термогенеза может иметь терапевтический потенциал при лечении пациентов с ожирением, диабетом и метаболическим синдромом, предоставляя новые варианты терапии.

Литература

1. Gessner K. *Historiae Animalium: Lib I De Quadrupedibus viviparis.* 1551.
2. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev.* 2004;84(1):277-359.
3. Tam CS, Lecoultre V, Ravussin E. Brown adipose tissue: mechanisms and potential therapeutic targets. *Circulation.* 2012;125(22):2782-91.
4. Himms-Hagen J. Obesity may be due to a malfunctioning of brown fat. *Can Med Assoc J.* 1979;121:1361-4.
5. Joy RTJ. Responses of cold-acclimated men to infused norepinephrine. *J Appl Physiol.* 1963;18:1209-12.
6. 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.

7. 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.

8. Lesna I, Vybiral S, Jansky L, Zeman V. Human nonshivering thermogenesis. *J Therm Biol*. 1999;24:63-9.

9. Bouillaud F, Villarroya F, Hentz E, Raimbault S, Cassard AM, Ricquier D. Detection of brown adipose tissue uncoupling protein mRNA in adult patients by a human genomic probe. *Clin Sci*. 1988;75:21-7.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig 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.

14. 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):1500-8.

15. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B.

Three years with adult human brown adipose tissue. *Ann NY Acad Sci*. 2010;1212:E20-36.

16. Chechi K, Nedergaard J, Richard D. Brown adipose tissue as an antiobesity tissue in humans. *Obes Rev*. 2014;15:92-106.

17. Rothwell NJ, Stock MJ. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature*. 1979;281(5726):31-5.

18. Cinti S. The adipose organ at a glance. *Dis Model Mech*. 2012;5(5):588-94.

19. Smith RE, Hock RJ. Brown fat: thermogenic effector of arousal in hibernators. *Science*. 1963;140:199-200.

20. Smith RE. Thermoregulatory and adaptive behavior of brown adipose tissue. *Science*. 1964;146:1686-9.

21. Lee P, Swarbrick MM, Ho KK. Brown adipose tissue in adult humans: a metabolic renaissance. *Endocr Rev*. 2013;34(3):413-38. Silva JE. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. *Physiol Rev*. 2006;86(2):435-64.

22. Ravussin E, Galgani JE. The implication of brown adipose tissue for humans. *Ann Rev Nutr*. 2011;31:33-47.

23. Hatai S. On the presence in human embryos of an interscapular gland corresponding to the so-called hibernating gland of lower mammals. *Anat Anz*. 1902;21:369-73.

24. Hironaka FH, Sapienza MT, Ono CR, Lima MS, Buchpiguel CA. Base do estudo PET com FDG. In: *Medicina Nuclear: Princípios e Aplicações*. Ed Atheneu. 2012;15:332-5.

25. Barrington SF, Maisey MN. Skeletal muscle uptake of fluorine-18-FDG: effect of oral diazepam. *J Nucl Med*. 1996;37:1127-9.

26. Lean ME, James WP, Jennings G, Trayhurn P. Brown adipose tissue in patients with pheochromocytoma. *Int J Obes*. 1986;10:219-27.

27. Hadi M, Chen CC, Whitley M, Pacak K, Carrasquillo J. Brown fat imaging with 18F-6-Fluorodopamine PET/CT, 18F-FDG PET/CT, and 123I-MIBG SPECT: a study of patients being evaluated for pheochromocytoma. *J Nucl Med*. 2007;48:1077-83.

28. Orava J, Nuutila P, Lidell ME, Oikonen V, Noponen T, Viljanen T, et al. Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin. *Cell Metab*. 2011;14:272-9.

29. Peirce V, Vidal-Puig A. Regulation of glucose homeostasis by brown adipose tissue. *Lancet*. 2013;1(4):353-60.

30. Ouellet V, Labbe SM, Blondin DP, Phoenix S, Guérin B, Haman F, et al. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *J Clin Invest*. 2012;122:545-52.

31. Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Kameya T, Nakada K, Kwai Y, et al. Brown adipose tissue, whole body energy expenditure and thermogenesis in healthy adult men. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19:1755-60.

32. Cannon B, Nedergaard J. Thermogenesis challenges the adipostat hypothesis for body weight control. *Proc Nutr Soc*. 2009;68(4):401-7.

33. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc Royal Soc Lond B Biol Sci*. 1953;140:578-92.

34. Barnett SA. Adaptation of mice to cold. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 1965;40:5-51.

35. Ravussin Y, Xiao C, Gavrilova O, Reitman ML. Effect of intermittent cold exposure on brown fat activation, obesity and energy homeostasis in mice. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e85876.

Полная версия списка литературы находится в редакции.

Э.В. Каспаров, Е.И. Прахин, В.П. Новицкая, А.Г. Борисов, У.М. Лебедева, К.М. Степанов

РОЛЬ ВИТАМИНОВ, ВИТАМИНОСОДЕРЖАЩИХ ПРОДУКТОВ И ДРУГИХ НУТРИЕНТОВ В СНИЖЕНИИ ОСТРЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У НАСЕЛЕНИЯ СЕВЕРА

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.23

УДК 613.292

НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск: **КАСПАРОВ Эдуард Вильямович** – д.м.н., проф., директор, imprn@imprn.ru ORCID 0000-0002-5988-1688; **ПРАХИН Ефим Исаакович** – д.м.н., проф., eprahin@yandex.ru, ORCID 0000-0003-1583-9928; **НОВИЦКАЯ Валентина Петровна** – д.б.н., с.н.с., ORCID 0000-0002-7556-7699; **БОРИСОВ Александр Геннадьевич** – к.м.н., в.н.с., ORCID 0000-0002-9026-2615.

ЛЕБЕДЕВА Ульяна Михайловна – к.м.н., руковод. Центра питания НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск, ulev@bk.ru, ORCID: 0000-0002-8990-3876; **СТЕПАНОВ Константин Максимович** – д.с.-х.н., проф. АГАТУ, в.н.с. ФИЦ ЯНЦ СО РАН, г. Якутск, Stenko07@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5238-8102.

В обзоре литературы представлены современные данные о влиянии витаминов, витаминсодержащих продуктов и других нутриентов в снижении острых инфекционных заболеваний у населения Севера. Показана зависимость колебания острых инфекционных респираторных заболеваний от сезона года. Приведены современные представления об особенностях иммунитета человека в различные сезоны года на Севере. Установлено влияние питания на иммунитет, описаны современные возможности оптимизации рационов питания населения Севера, которое может повысить уровень иммунной защиты и снизить распространенность вирусных респираторных заболеваний и их последствий.

Ключевые слова: население Севера, сезонность, иммунитет, респираторные заболевания, профилактическое питание.

The literature review presents current data on the effect of vitamins, vitamin-containing products and other nutrients in reducing acute infectious diseases in the population of the North. The dependence of the fluctuation of acute infectious respiratory diseases on the season of the year is shown. Modern ideas about features of human immunity in different seasons of the year in the North. The influence of nutrition on immunity has been established, using modern possibilities for optimizing the diets of the population of the North, which can increase the level of immune protection and reduce the prevalence of viral respiratory diseases and their consequences.

Keywords: population of the North, seasons, immunity, respiratory diseases, preventive nutrition.