

57. Zhao C., Sun X., Li L. Biogenesis and function of extracellular miRNAs // *ExRNA*. 2019. T. 1. №. 1. P. 1-9.

58. Zhao Y., Butler E. B., Tan M. Targeting cellular metabolism to improve cancer

therapeutics // *Cell death & disease*. 2013. T. 4. №. 3. P. e532-e532. doi: 10.1038/cddis.2013.60

59. Zong C., Wang J., Shi T. M. MicroRNA 130b enhances drug resistance in human ovari-

an cancer cells // *Tumor Biology*. 2014. T. 35. P. 12151-12156.

60. MiR-34a-5p PD-L1 axis regulates cisplatin chemoresistance of ovarian cancer cells/ Zuo Y. et al. // *Neoplasma*. 2020. T. 67. №. 1. P. 93-101.

А.В. Ефремова

ГУМОРАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРМОГЕНЕЗА БУРОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ КАК ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДУ

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.22

УДК 611.018.26: 612.592.1

Данный обзор посвящен изучению гуморальных факторов, непосредственно влияющих на процессы несократительного термогенеза и активность бурой жировой ткани. Обзор проведен на базе исследований, проведенных в различных исследовательских лабораториях.

Ключевые слова: термогенез, бурая жировая ткань, адаптация, холод, инсулин, глюкагон.

The review is devoted to the study of humoral factors that directly affect the processes of non-contractile thermogenesis and the activity of brown adipose tissue. The review is based on the research conducted in various research laboratories.

Keywords: thermogenesis, brown adipose tissue, adaptation, cold, insulin, glucagon.

Воздействие холода стимулирует теплопродукцию посредством мышечной дрожи, вызванной сокращением скелетных мышц, а также влиянием несократительного термогенеза. Впервые понятие несократительного термогенеза было предложено в исследованиях Г. Войта (1878) [1], но точное описание процесса несократительного термогенеза в организме человека было точно описано В. Кэнноном и др. в 1927 г. [5], который утверждал, что значительную роль в несократительном термогенезе играет продолговатый мозг надпочечников. В настоящее время рядом исследований установлено, что метаболическая акклиматизация к холоду характеризуется усилением несократительного термогенеза в организме человека как более эффективный способ получения тепла, чем мышечные сокращения, а основным источником несократительного термогенеза является уникальная бурая жировая ткань (БЖТ), которая исключительно дифференцирована для термогенеза и является единственной известной тканью, основной функцией которой является продукция тепла. Изучению биохимических и физиологических механизмов функционирования несократительного термогенеза и роли в нем БЖТ посвящено достаточно ра-

бот [3,15,40,47]. Холодовая акклиматизация усиливает не только метаболическую активность БЖТ, но и заметно пролиферирует эту ткань. Степень гиперплазии в БЖТ больше, чем в любых других тканях или органах при различных физиологических стимулах. Предполагается, что такие особенности БЖТ находятся под контролем многочисленных нейроэндокринных факторов. Тем не менее, механизмы, задействованные в этом процессе, до конца не выяснены. **Цель** данного обзора: изучить гуморальные факторы, непосредственно влияющие на БЖТ, преимущественно на базе исследований, проведенных в различных исследовательских лабораториях.

Гуморальная регуляция функций бурой жировой ткани. Норадреналин является основным регулятором функции БЖТ во время акклиматизации к холоду. Известно, что некоторые гормоны, такие как адреналин, глюкокортикоиды и тиреоидные гормоны, участвуют в регуляции этой ткани, усиливая ее термогенез непосредственно [40, 41]. Гормон поджелудочной железы глюкагон играет роль энергообеспечивающего гормона, удовлетворяя повышенную потребность в энергии и топливе при физической активности, голодании [17], болевом синдроме, влиянии шума и лихорадки [2], что вызывает интерес к изучению роли глюкагона в функционировании БЖТ во время холодовой акклиматизации.

Воздействие холода повышает уро-

вень глюкагона в плазме крови крыс на ранней стадии в течение 2 недель при температуре 5°C [21, 22], когда у животных развивается почти максимальная фаза несократительного термогенеза [15]. Также наблюдается значительная положительная корреляция между концентрацией глюкагона и уровнем свободных жирных кислот в плазме крови. Было показано, что основным субстратом для несократительного термогенеза являются жирные кислоты [28]. Также было выявлено, что уровень глюкагона в плазме крови у мужчин имеет значительные сезонные колебания. Так, уровень глюкагона значительно выше зимой, чем летом, и существует положительная корреляция между уровнем глюкагона и концентрацией свободных жирных кислот в плазме крови в целом в течение года [18]. Эти данные свидетельствуют о том, что глюкагон может играть определенную роль в развитии холодовой акклиматизации благодаря своему липолитическому эффекту. Однако уровень глюкагона в плазме крови не отличается от контрольного значения после длительной холодовой акклиматизации в течение 4 недель, в то время как отмечено, что индуцированное глюкагоном увеличение потребления кислорода всем телом, а также внутрибрюшинной температуры и температуры БЖТ больше у акклиматизированных к холоду крыс, чем у акклиматизированных к теплу [20], а увеличение потребления кислорода

и температуры БЖТ положительно коррелирует с массой БЖТ. Подобное явление наблюдается и в реакции на норадреналин, о чем сообщалось ранее [15, 41]. Такая измененная реакция организма на биогенные факторы, такие как норадреналин и глюкагон, может обеспечить своего рода эффективность адаптации. Это понятие можно обозначить как "механизм экономии при адаптации". Более того, хроническое введение глюкагона вызывает повышение толерантности к холоду и к несократительному термогенезу, возможно, за счет увеличения массы и усиления термогенной способности БЖТ [49]. Холодовая акклиматизация повышает уровень глюкагона в БЖТ, когда уровень глюкагона в плазме такой же, как у крыс в тепле [12]. Эти данные позволяют предположить, что БЖТ является тканью-мишенью для глюкагона, а глюкагон служит одним из членов гуморальной команды, которая отвечает за усиление процессов несократительного термогенеза в БЖТ во время холодовой акклиматизации. Хорошо известно, что усиленная термогенная реакция на норадреналин в дополнение к повышенной секреции этого симпатического фактора вызывается холодовой акклиматизацией [15], а БЖТ является доминирующим анатомическим местом усиленного норадреналин-индуцированного несократительного термогенеза во время холодовой акклиматизации [10]. Считается, что такой вклад БЖТ опосредован увеличением массы (гиперплазией) [21], кровотока [10] и метаболической активностью, оцениваемой по митохондриальной термогенной способности этой ткани (повышением белка термогенина UCP1) [46]. Таким образом, можно сделать вывод, что в сочетании с норадреналином и другими гормональными факторами глюкагон функционирует как термогенный гормон и участвует в регуляции несократительного термогенеза через активацию БЖТ.

БЖТ у адаптированных к холоду крыс проявляет больший термогенный ответ на холод [9], норадреналин [8, 24] и глюкагон [8]. Усиление несократительного термогенеза связано с повышенным обменом свободных жирных кислот и снижением коэффициента дыхательного обмена [28]. Уровень триглицеридов снижается в клетках БЖТ крыс во время острого воздействия холода и адаптации к холоду [34]. Предполагается, что окисление жирных кислот составляет большую часть термогенеза БЖТ во время ин-

фузии норадреналина [32]. Было показано, что скорость синтеза жирных кислот более чем в десять раз выше у крыс с холодовой акклиматизацией по сравнению с контролем, не подвергшимся воздействию холодом [46]. Эти результаты указывают на то, что жирные кислоты являются основными энергетическими субстратами для термогенеза БЖТ. В этом контексте интересно отметить меньший венозный дренаж свободных жирных кислот из БЖТ акклиматизированных к холоду крыс по сравнению с контрольной группой после инфузии норадреналина [36] или глюкагона [18, 21]. Это может быть связано либо с уменьшением липолиза, либо с увеличением утилизации свободных жирных кислот в БЖТ. При введении норадреналина акклиматизированными к холоду крысам и в контрольной группе концентрация глицерина не имела значимых различий. Высвобождение глицерина является показателем интенсивности процесса липолиза, так как глицерол меньше утилизирует в адипоцитах белой жировой ткани и БЖТ по сравнению со свободными жирными кислотами [36]. Поэтому низкая концентрация свободных жирных кислот из адипоцитов БЖТ крыс, акклиматизированных к холоду, может быть результатом повышенной утилизации свободных жирных кислот под влиянием норадреналина или глюкагона. Поскольку известно, что глюкагон стимулирует секрецию катехоламинов, возможно, что повышение уровня жирных кислот в крови и БЖТ является вторичным по отношению к повышению циркулирующего уровня норадреналина. Однако это маловероятно, поскольку ответ на глюкагон не изменяется под действием Q-блокатора пропранолола, который подавляет липолитическое и калоригенное действие катехоламинов [19].

Также существует предположение, что активация БЖТ способствует повышенному расходу глюкозы для термогенеза, поскольку эта ткань обладает высокой концентрацией ключевых гликолитических ферментов, гексокиназы и 6-фосфофруктокиназы, и активность этих ферментов удваивается при адаптации к холоду [6]. Кроме того, считается, что БЖТ может играть важную роль в выведении глюкозы после углеводной нагрузки, контролируя концентрацию глюкозы в крови. Было выявлено, что уровень гликогена в БЖТ акклиматизированных к холоду крыс ниже [20], а инфузия глюкагона не увеличивает уровень глюкозы в венозном дренаже из БЖТ, несмотря на повы-

шенный уровень глюкозы в системной венозной крови [24]. Полученные данные показывают, что глюкоза может быть одной из экзогенных субстратов, используемых БЖТ, хотя ее вклад в термогенез БЖТ может быть относительно небольшим [14, 32]. В то же время, глюкоза может быть важным субстратом для липогенеза в БЖТ. Известно, что основным топливом для термогенеза в БЖТ являются липиды, синтезируемые *de novo* и хранящиеся в мультилокулярных жировых каплях в цитоплазме адипоцитов БЖТ [14]. Установлено также, что БЖТ обладает высокой активностью в липогенезе, особенно у акклиматизированных к холоду животных. Так, в исследовании П. Траун и др. (Trayhurn P, 2018) было показано, что общий синтез жирных кислот в три раза превышает общий печеночный синтез у крыс с акклиматизацией к холоду [46]. Другой гормон поджелудочной железы, инсулин, является мощным анаболическим гормоном, а также антилиполитическим фактором и стимулирует синтез липидов. Поэтому действие инсулина было бы необходимым условием для поддержания высокой термогенной способности БЖТ. Также было доказано, что глюкоза является преобладающим субстратом для синтеза жирных кислот в БЖТ, и этот процесс стимулируется инсулином [39]. Кроме того, было показано, что толерантность к холоду и к несократительному термогенезу заметно снижены у крыс со стрептозотоциновым сахарным диабетом [11], что, возможно, связано с некоторыми нарушениями в БЖТ, вызванными дефицитом инсулина, такими как атрофия ткани, снижение способности к Q-окислению жирных кислот и сокращению количества митохондриального разобщающего белка (UCP 1). Недавнее исследование [35] показало, что инсулин участвует в регуляции функции БЖТ при холоде, непосредственно продемонстрировав изменения в сайтах связывания инсулина, а также его содержание в БЖТ. Концентрация инсулина в БЖТ была повышена как у крыс, подвергшихся острому воздействию холода, также и в группе крыс, подвергшихся длительному воздействию холода, но следует отметить, что рецепторы инсулина были повышены в первой группе животных и были значительно ниже во второй группе. Точный механизм повышения содержания инсулина в жировой ткани остается неизвестным. Однако есть предположение, что повышение инсулина в ткани связано с усилением липогенеза для

удовлетворения возросшей потребности БЖТ в энергетическом топливе на холоде. Было показано, что интернализированный комплекс инсулин-рецептор высвобождает инсулин и размещает его в клеточных органеллах, таких как лизосомы, аппарат Гольджи [37], и ядрах [41, 42]. Более того, несколько доказательств свидетельствуют о том, что внутриклеточный инсулин связан с пролиферацией и дифференцировкой БЖТ во время адаптации к холоду [37, 38]. В совокупности эти данные указывают на то, что инсулин может быть тесно связан с регуляцией функции БЖТ во многих аспектах.

Авторами исследования было показано, что системное калорийное действие глюкагона снижается при дефиците адренокортикоидов [7]. У тиреоидэктомизированных или адреналэктомизированных крыс инфузия глюкагона не приводит к повышению уровня свободных жирных кислот в венозном дренаже из БЖТ [19]. Возможно, липолитическое и термогенное действие глюкагона в БЖТ зависит от присутствия тиреоидных и адренокортикальных гормонов.

Так, в исследовании Л. Янски и др. (2015) при инфузии норадреналина в дозе 40 г внутривенно /100 г массы тела вызывает несократительный термогенез в организме крыс [15]. Исследования показали, что введение норадреналина также повышает уровень глюкагона как в плазме, так и в адипоцитах БЖТ. Степень повышения глюкагона в плазме выше, а исходный уровень глюкагона в БЖТ, а также уровень глюкагона, индуцированный норадреналином, выше у акклиматизированных к холоду крыс, чем в группе контроля [25]. Результаты показывают, что норадреналин стимулирует секрецию глюкагона, а холодовая акклиматизация усиливает это действие норадреналина, предполагая, что высвобождаемый норадреналином глюкагон будет взаимодействовать с норадреналином для усиления процесса несократительного термогенеза в БЖТ на холоде. Однако воздействие холода стимулирует секрецию глюкагона у адренодемпдулированных и химически симпатэктомированных крыс в той же степени, что и у крыс в контрольных группах, что свидетельствует о том, что индуцированное холодом высвобождение глюкагона, по крайней мере частично, не зависит от симпатoadrenalовой системы [1341].

Исследования *in vitro* были приняты для того, чтобы непосредственно узнать регуляторные механизмы

функции БЖТ. Для исследований *in vitro* использовались изолированные клетки БЖТ, тонкие срезы тканей или мелко измельченные блоки тканей. Норадреналин и глюкагон дают сопоставимый максимальный ответ в потреблении кислорода *in vitro* клетками и тканевыми блоками БЖТ крыс [25, 26]. Так, в экспериментах *in vitro* было выявлено, что концентрации глюкагона и норадреналина, необходимые для оказания эффекта, были повышены по сравнению с концентрациями в плазме крови. Термогенный ответ на глюкагон *in vitro* подавляется тиреоидэктомией или адреналэктомией, как и липолитическое действие акклиматизированных к холоду животных обладает повышенной метаболической активностью, что оценивается по биохимическим параметрам, связанным с митохондриальным термогенным механизмом, таким как белок UCP1 [46]. Поэтому ожидается, что БЖТ холодоакклиматизированных животных будет демонстрировать усиленный термогенный ответ на норадреналин или глюкагон на тканевом или клеточном уровне. Так, в адипоцитах БЖТ [33], фрагментах БЖТ [27] и блоках БЖТ [26], подвергнутых воздействию холода, была выявлена низкая реакция, оцениваемая по потреблению кислорода и процессам липолиза, простимулированных норадреналином и глюкагоном, по сравнению с контролем. Эти результаты *in vitro* противоречат вышеупомянутым данным *in vivo* и биохимическим результатам. Усиление термогенного ответа БЖТ у холодоакклиматизированных животных может быть вызвано гиперплазией БЖТ [34], сопровождающейся увеличением снабжения энергетическими субстратами и кислородом за счет усиленного кровотока через эту ткань [10, 51]. Действительно, была отмечена положительная корреляция между массой БЖТ и *in vivo* норадреналином и глюкагон-индуцированным термогенезом в БЖТ [8]. Другим возможным фактором различий между результатами *in vivo* и *in vitro* является то, что подготовка клеток или тканей БЖТ еще не оптимизирована. Однако при одинаковых условиях инкубации *in vitro* тканевые блоки БЖТ морских свинок, акклиматизированных к холоду, показывают повышенную выработку норадреналина и глюкагон-индуцированный дыхательный ответ, а крысы, акклиматизированные к холоду, - ослабленный [26]. Потребление кислорода бурными адипоцитами при стимуляции норадреналином было выше у морских свинок, акклимати-

зированных к холоду, по сравнению с контролем [31, 38]. Было показано, что БЖТ является основным фактором усиления несократительного термогенеза у морских свинок, подвергшихся воздействию холода. Поэтому можно сказать, что реакция БЖТ *in vitro* хорошо отражает термогенную функцию тканей *in vivo* у морских свинок, но не у крыс. Такое расхождение результатов *in vivo* и *in vitro* у крыс позволяет предположить, что в БЖТ холодоакклиматизированных крыс существует некий механизм защиты ткани с высокой термогенной способностью от чрезмерного выделения тепла и последующего саморазрушения во время холодовой акклиматизации. При этом постоянная теплопродукция БЖТ на холоде обеспечивается усиленным биохимическим механизмом, таким как активация или индукция разобщающего белка UCP1 в тканевых митохондриях [51]. Увеличение термогенеза БЖТ у крыс происходит в основном за счет обширной гиперплазии [3, 4] и усиления кровотока в ткани [15, 49]. Длительная инфузия норадреналина [39] и глюкагона [10, 51] у крыс имитирует холодовую акклиматизацию, повышая толерантность к холоду за счет стимуляции БЖТ. Однако БЖТ крыс с инфузией глюкагоном и норадреналином не демонстрирует усиленного термогенного ответа *in vitro*, как и БЖТ крыс, акклиматизированных к холоду [3].

Заключение. Активация симпатической нервной системы в БЖТ опосредована центральной стимуляцией гуморальными факторами, которые, как было доказано, действуют непосредственно на эту ткань, такими как инсулин и глюкагон. Поэтому уместно сделать вывод, что функция БЖТ регулируется многочисленными нейроэндокринными факторами через их периферическое и центральное действие.

Бурная жировая ткань, основной функцией которой является производство тепла путем рассеивания энергии, служит специфическим органом адаптации к изменениям температуры окружающей среды. Многочисленными исследованиями доказано, что эта уникальная ткань обладает перекрестной адаптивностью и регулируется многочисленными нейроэндокринными факторами. Но в то же время в понимании о механизмах регуляции этой ткани все еще существуют некоторые пробелы. Поэтому дальнейшее выяснение изучения процессов и факторов, участвующих в функционировании бурой жировой ткани, будет способствовать нашему пониманию адаптивности

организма в условиях естественного холода.

Литература

1. Billington CJ., Bartness TJ., Briggs J., Levine AS., Morley JE. Glucagon stimulation of brown adipose tissue growth and thermogenesis. *Am J Physiol* 257, P. 160-165, 2019.
2. Bloom SR., Daniel PM., Johnston DI., Oga-wa O., Pratt OE: Release of glucagon, induced by stress. *Q J Exp Physiol* 58: 99-108, 2019.
3. Bukowiesky L.J., Follea N., Valliere J., LeB-lanc J. B-adrenergic receptors in brown adipose tissue. Characterisation and alteration during acclimation of rats to cold. *Eur J Biochem* 92: P. 189-196, 2017.
4. Bukowiecki L, Collet AJ., Follea N, Cuay G. Brown adipose tissue hyperplasia: A fundamental mechanism of adaptation to cold and hyperphagia. *Am J Physiol* 242: E353-359, 2021.
5. Cannon WB., Querido A., Britton SW., Bright EM: Studies on the conditions of activity in endocrine glands. XXI. The role of adrenal secretion in the chemical control of body temperature. *Am J Physiol* 79: 466-507, 1927.
6. Cooney GJ., Newsholme EA. The maximum capacity of glycolysis in brown adipose tissue and its relationship to control of the blood glucose concentration. *FEBS Lett* 148: 198-200, 2015.
7. Davidson IWF., Salter J.M., Best CH. The effect of glucagon on the metabolic rate of rats. *Am J Chin Nut* 8: 540-546, 2019.
8. Doi K., Kuroshima A. Modified metabolic responsiveness to glycagon in cold-acclimated and heat-acclimated rats. *Life Sci* 30: 785 - 791, 2015.
9. Donhoffer Sz, Szelenyi Z: The role of brown adipose tissue in thermoregulatory heat production in the warm- and cold-adapted adult rat. *Acta Physiol Sad Sci Hung* 32: 53-60, 2018.
10. Foster D.O., Freedman ML. Tissue distribution of cold-induced thermogenesis in conscious warm- or cold-acclimated rats reevaluated from changes in tissue blood flow. The dominant role of brown adipose tissue in the replacement of shivering by nonshivering thermogenesis. *Can J Physiol Pharmacol* 57: 257-270, 2020.
11. Geleon A., Trayhurn P. Regylation of the level of uncoupling protein in brown adipose tissue by insulin. *Am J Physiol* 258: R418-R424, 2021.
12. Habara Y., Kuroshima A. Changes in glucagon and insulin contents in brown adipose tissue after temperature acclimation in rats. *Jpn J Physiol* 33: 661-665, 2017.
13. Habara Y., Ohno T., Yahata T., Kuroshima A. Effects of adrenal demedullation combined with chemical sympathectomy on cold-induced responses of endocrine pancreas in rats. *Experientia* 39: 399-400, 2021.
14. Isler D., Hill H.P., Meier MK. Glucose metabolism in isolated brown adipocyte under B-adrenergic stimulation. quantitative contribution of glucose to total thermogenesis. *Biochem J* 245: 789-793, 2017.
15. Jansky L: Nonshivering thermogenesis and its thermoregulatory significance. *Biol Rev* 48: 85-132, 1973.
16. Kikuchi K., Okano S., Nou T., Yahata T., Kuroshima A. Effects of chronic administration of noradrenaline and glucagon on in vitro brown adipose tissue thermogenesis. *Jpn J Physiol* 45: P. 165-170, 2017.
17. Kuroshima A., Doi K., Ohno T: Role of glucagon in metabolic acclimation to cold and heat. *Life Sci* 23: 1405-1410, 2020.
18. Kuroshima A., Ohno T., Doi K. In vivo ly-politic action of glucagon in brown adipose tissue of warm-acclimated and cold-acclimated rats. *Experientia* 33: 240-242, 2017.
19. Kuroshima A., Doi K., Ohno T. Effects of adrenalectomy and thyroidectomy on in vivo action of glucagon in brown adipose tissue. *J Physiol Soc Jpn* 39, 405-408, 2018.
20. Kuroshima A., Ohno T. Gangliosides and energy substrates in brown adipose tissue of cold-acclimated rat. *Jpn J Physiol* 38, 393, 2016.
21. Kuroshima A., Doi K: Is glucagon involved in cold acclimatisation? *Experientia* 32: 473-475, 2020.
22. Kuroshima A., Doi K., Ohno T: Role of glucagon in metabolic acclimation to cold and heat. *Life Sci* 23: 1405-1410, 2020.
23. Kuroshima A, Doi K., Ohno T. Seasonal variation of plasma glucagon concentrations in men. *Jpn J Physiol* 29: 661-668, 2019.
24. Kuroshima A., Iron S. Physiological role of brown adipose tissue in cold acclimation with special reference to the participation of endocrine factors. *Gunma Symp Endocrine* 8: 91-123, 2017.
25. Kuroshima A., Yahata T. Noradrenaline-induced changes in rat brown adipose tissue glyco-gen. *Jpn J Physiol* 39: 311-315, 2015.
26. Kuroshima A., Yahata T., Ohno Y. Comparison of in vitro thermogenesis of brown adipose tissue in cold-acclimated rats and gun pigs. *J Therm Biol.* 109-114, 2019.
27. Kurahashi M., Kuroshima A. Characteristics of B-adrenergic receptors in brown adipocytes of temperature-acclimated rats. *Biomed Res* 2: P. 126-133, 2017.
28. Lafrance L., Lagace G., Routhier D. Free fatty acid turnover and oxygen consumption. Effects of noradrenaline in non-fasted and nonanesthetized cold-adapted rats. *Can J Physiol* 29: 661-668, 2018.
29. Lafrance L., Lagace G., Routhier D. Free fatty acid turnover and oxygen consumption. Effects of noradrenaline in nonfasted and nonanesthetized cold-adapted rats. *Can J Physiol Pharmacol* 58, 707-804, 2020.
30. Lefebvre P: Glucagon and adipose tissue. *Biochem Pharmacol* 24:1261-1266, 2019.
31. Lock R M., Rial E., Nicholls D.G. The acute regulation of mitochondrial protein conductance in cells and mitochondrial from the brown fat of cold- and warm- adapted guinea pigs. *Eur J Biochem* 129: P. 381-387, 2019.
32. Ma SWY, Foster DO. Uptake of glucose and release of fatty acids and glycerol by rat brown adipose tissue in vivo. *Can J Physiol Pharmacol* 64: 609-614, 2021.
33. Nedergaard J. Catecholamine sensitivity in brown fat cells from cold-acclimated hamsters and rats. *Am J Physiol* 242: 250-257, 2020.
34. Ogawa K., Ohno T., Kuroshima A. Effects of cold acclimation on cold-induced changes in lipid metabolism of rat brown adipose tissue. *Jpn J Physiol* 42: 63-73, 2022.
35. Okano S., Kikuchi K., Kuroshima A. Alterations of insulin content and insulin binding to plasma membranes in rat brown adipose tissue during cold exposure and cold acclimation. *Jpn J Physiol* 43: 51-65, 2021.
36. Portet R., Laury MC., Bertin R., Hénault C., Hluzsko MT. Hormonal stimulation of substrate utilization in brown adipose tissue of cold acclimated rats. *Proc. Soc. Exp Biol Med* 147: 807-812, 2018.
37. Posner BI. Khan M.N., Bergeron J.J.M. Endocytosis of peptide hormones and other ligands. *Endocrinol Rev* 3: 280-298, 2020.
38. Rafael J., Fesser W., Nicholls D.G. Cold adaptation in guinea pig at level of isolated brown adipocytes. *Am J Physiol* 250, P. 228-235, 2014.
39. Ricquier D., Mory G., Hemon P. Effects of chronic treatments upon the brown adipose tissue of young rats. I Cold exposure and hyperthyroidism. *Pfluger Arch* 362: P. 241-246, 2018.
40. Schonbaum E., Lomax P. Thermoregulation Physiology and biochemistry, Pergamon Press, New York, 2018.
41. Smith RE, Horwitz BA: Brown fat and thermogenesis. *Physiol Rev* 49: 330-425, 2022.
42. Soler AP. Thompson K.A., Smith RM., Jarrett L. Immunological demonstration of the accumulation of insulin, but not insulin receptors, in nuclei of insulin-treated cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 6640-6644, 2019.
43. Skillat D., Bukowiesky L.J. Control of brown adipose tissue lipolysis and respiration by adenosine. *Am J Physiol.* 256: P. 555-559, 2022.
44. Svartengren J., Svoboda P., Drahota Z., Cannon B. The molecular basis for adrenergic desensitization in hamster brown adipose tissue: Uncoupling of adenylate cyclase activation. *Comp Biochem Physiol* 78C: P.159-170, 2018.
45. Trayhurn P., Nicholls DG. Brown adipose tissue, Edward Arnold, London, 2013.
46. Trayhurn P. Fatty acids synthesis in vivo in brown adipose tissue, liver and white adipose tissue of the cold-acclimated rat. *FEBS Lett* 104: 13-16, 2018.
47. Trayhurn P. Brown adipose tissue and nutritional energetics - where we are now ? *Proc Nutr Soc* 48, P. 165-175, 2021.
48. Trayhurn P., Milner RE. A commentary on the interpretation of in vitro biochemical measures of brown adipose tissue thermogenesis. *Can J Physiol Pharmacol* 67: 811-819, 2022.
49. Yahata T., Ohno T., Kuroshima A: Improved cold tolerance in glucagon treated rat. *Life Sci* 28: 2603 - 2610, 2018.
50. Yahata T., Kuroshima A. Influence of endocrine and chemical factors on glucagon-induced thermogenesis in brown adipocytes. *Jpn J Physiol* 32: 303-307, 2020.
51. Yahata T., Habara Y., Kuroshima A. Effect of glucagon and noradrenalin on the blood flow through brown adipose tissue in temperature-acclimated rats. *Jpn J Physiol.* 250: P. 367-376, 2021.