

- classification of mental disorders / B.N. Cuthbert // *Dialogues Clin Neurosci.* – 2020. – No.22(1). – P.81-85. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.1/bcuthbert.
13. Cuthbert B.N. The RDoC framework: continuing commentary / / B.N. Cuthbert // *World Psychiatry.* – 2014. – No.13(2). – P.196-7.
14. Eysenck H. Biological dimensions of personality. Theory and Research, Pervin, L.A., Ed., New York: Guilford. -1990. - P.244–276.
15. Harding T.W. Mental disorders in primary health care: a study of their frequency and diagnosis in four developing countries / Harding T.W., Arango M.V., Baltazar J., Climent C.E., Ibrahim H.H.A., Ignacio L.L., Murthy R.S. Wig, N.N // *Psychological Medicine.* – 1980. – No.10. – P.231-241.
16. Hofstede G. Culture's consequences / G. Hofstede (2nd ed.) Sage, Thousand Oaks, CA. -2001
17. Hofstede G., McCrae R.R. Personality and culture revisited: Linking traits and dimensions of culture / G. Hofstede, R.R. McCrae // *Cross-Cultural Research.* - 2004. – No.38. – P.52–88.
18. Holmes T.H. The social readjustment rating scale / T.H. Holmes, R.H. Rahe // *Journal of Psychosomatic Research.* – 1967. – No.11. – P.213-218.
19. Insel T. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders / T. Insel, B. Cuthbert, M. Garvey, R. Heinssen, D.S. Pine, K. Quinn, C. Sanislow, P. Wang // *Am. J. Psychiatry.* – 2010. – No.167(7). P.748–751. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.09091379.
20. Knyazev G.G. Resting state connectivity mediates the relationship between collectivism and social cognition / Knyazev G.G., Savostyanov A.N., Bocharov A.V., Merkulova E.A // *Int J Psychophysiol.* – 2018. – No.123. – P.17-24. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2017.12.002.
21. Knyazev G.G. Depressive symptomatology and activity of oscillatory resting state networks / G.G. Knyazev, A.N. Savostyanov, A.V. Bocharov, A.E. Saprigyn, S.S.Tamozhnikov // *Neuroscience and Behavioral Physiology.* - 2016. – No.46. – P.942-947. doi:10.1007/s11055-016-0335-5
22. Knyazev G.G. EEG correlates of spontaneous self-referential thoughts: a cross-cultural study / G.G. Knyazev, A.N. Savostyanov, N.V. Volf, M. Liou, A.V. Bocharov // *Int J Psychophysiol.* – 2012. – No.86(2). – P.173-81. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2012.09.002.
23. Knyazev G.G. Does collectivism act as a protective factor for depression in Russia? / G.G. Knyazev, V.B.Kuznetsova, A.N. Savostyanov, E.A. Dorosheva // *Personality and Individual Differences.* – 2017. - No.108 - P.26-31. doi: 10.1016/j.paid.2016.11.066
24. Knyazev G.G. Suppression mediates the effect of 5-HTTLPR by stress interaction on depression / G.G. Knyazev, D.V. Bazovkina, A.N. Savostyanov, V.S. Naumenko, V.B. Kuznetsova, E.A. Proshina // *Scand J Psychol.* – 2017. – No.58(5). – P.373-378.
25. McAdams D.P. Psychopathology and self: Human actors, agents, and authors / D.P. McAdams // *Journal of Personality.*- 2020. – No.8(1). P.146-155.
26. McCrae R.R., Costa Jr.P.C. Personality trait structure as a human Universal / R.R. McCrae, Jr.P.C. // *Costa American Psychologist.* – 1997. – No.52(5). P.509-516.
27. Singelis T.M. The measurement of independent and interdependent self-construals / T.M. Singelis // *Personality and Social Psychology Bulletin.* – 1994. – No.20(5). P.580–591
28. Triandis H.C. Individualism–collectivism and personality / H.C. Triandis // *Journal of Personality.* – 2001. – P.907-924
29. Triandis H.C. Converging measurement of horizontal and vertical individualism and collectivism / H.C. Triandis, M. Gelfand // *Journal of Personality and Social Psychology.* – 1998. – No.74 – P.118-128.
30. Van Tol M.J. Regional brain volume in depression and anxiety disorders / M.J. Van Tol, N.J. Van der Wee, O.A. Van den Heuvel, M.M.A. Nielen, L.R. Demenescu, A. Aleman, R. Renken, M.A. Van Buchem, F.G. Zitman, D.J. Veltman // *Arch Gen Psychiatry.* – 2010. – No.67(10). – P.1002-11. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.121.
31. Wakschlag L.S. Clinical Implications of a Dimensional Approach: The Normal: Abnormal Spectrum of Early Irritability / L.S. Wakschlag, R. Estabrook, A. Petittler, D. Henry, J.L. Burns, S.B. Perlman, J.L.Vos., D.S. Pine, E. Leibenluft, M.L. Briggs-Gowan // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2015. – No.54(8). – P.626-34. doi: 10.1016/j.jaac.2015.05.016.
32. Watson D. Structures of personality and their relevance to psychopathology / D. Watson, L.A. Clark, A.R. Harkness // *Journal of Abnormal Psychology.* – 1994. – No.103. – P.18-31
33. Yamaguchi S. Collectivism among the Japanese: A perspective from the self / S. Yamaguchi. Edit by U. Kim, H.C. Triandis // *Individualism and collectivism: Theory, method, and applications.* – 1994. – No.18. P.175-188

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.24

УДК 612.123:612.592.1

А.В. Ефремова, В.А. Алексеев, Л.И. Константинова,
Е.Д. Охлопкова, Е.И. Семенова, Л.Д. Олесова

АКТИВАЦИЯ БУРОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

В обзоре литературы представлены современные данные о влиянии физиологических факторов, таких как холод, питание и голодание, на активацию бурой жировой ткани в организме взрослого человека. Активация данной ткани стимулирует метаболизм человека и может быть потенциальным терапевтическим способом в борьбе с ожирением и сопутствующими ему заболеваниями.

Ключевые слова: холод, бурая жировая ткань, термогенез, инсулин, позитронно-эмиссионная томография, постпрандиальный, ожирение

This literature review presents current data on the influence of physiological factors such as cold, nutrition, and starvation, on the activation of brown adipose tissue in the adult body. Activation of this tissue stimulates human metabolism and may be a potential therapeutic way to fight obesity and related diseases.

Keywords: cold, brown adipose tissue, thermogenesis, insulin, positron emission tomography, postprandial, obesity.

Якутский НЦ комплексных медицинских проблем: **ЕФРЕМОВА Аграфена Владимировна** – к.б.н., Phd, с.н.с., a.efremova01@mail.ru, **АЛЕКСЕЕВ Владислав Амирович** – м.н.с., **КОНСТАНТИНОВА Лена Ивановна** – н.с., **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., в.н.с.-руковод.лаб., **ОЛЕСОВА Любовь Дыгиновна** – к.б.н., в.н.с., **СЕМЕНОВА Евгения Ивановна** – к.б.н., с.н.с.

Введение. Ожирение является главной проблемой здоровья общества в настоящем десятилетии, оно достигло масштабов эпидемии в странах не только с высоким, но и со средним доходом.

По данным ВОЗ, за последнее время количество людей с ожирением повысилось более чем в 2 раза по всему миру [37]. Так, с 1980 г. и по настоящее время у 65 % людей избыточная масса тела и ожирение являются более частой причиной смертности, чем недо-

статочный вес [10]. Ожирение выявлено приблизительно у 1/3 взрослого населения, у такого же количества людей выявлен избыточный вес [37].

Бурая жировая ткань (БЖТ) – это уникальная жировая ткань, ее главной функцией является генерация тепла путем рассеивания химической энергии. Эта ткань в прошлом была тщательно исследована у мелких млекопитающих и до недавнего времени считалось, что у людей БЖТ присутствует только у новорожденных [6]. Во

многих исследованиях было доказано, что БЖТ-термогенез повышает энергетический расход у млекопитающих, влияет на избыток липидов и накопление жира. Активная БЖТ контролируется симпатической нервной системой, адренергетический ответ инициирует поглощение энергии в жирных кислотах и углеводах в БЖТ и стимулирует термогенетическую активность. Эта активность связана, в частности, с гипоталамусом и регулируется широким диапазоном транскрипционных факторов и регуляторов. В настоящее время возникло убеждение, что БЖТ активна не только у мелких млекопитающих и новорожденных, но и у взрослых людей. Сканирование, включая распознавание и измерение массы и активности БЖТ у людей, современные исследования расширили понимание о распространенности клинических корреляций, активаторов и регуляторов систем БЖТ. Эти выводы доказывают способность БЖТ быть метаболически активной у взрослых людей и, возможно, активация этой ткани может стать потенциальным терапевтическим способом в борьбе с ожирением и метаболическими заболеваниями.

Активация бурой жировой ткани холодом. В организме человека при голодании и при комнатной температуре функции бурой жировой ткани нейтральны по метаболической активности и сравнимы с белой жировой тканью [19, 32]. Холод - один из действенных естественных и физиологических активаторов БЖТ человека [32]. У лиц с активной БЖТ в течение острой экспозиции на холоде температура кожного покрова не снижается в надключичной области, на этом участке находится наиболее значимое депо БЖТ человека [35]. В ряде исследований было показано, что влияние холода повышает расход энергии в состоянии покоя в организме человека [14, 22, 27, 32], особенно у лиц с высокой метаболической активностью БЖТ на холоде [35].

Для определения тканеспецифической активности БЖТ у людей *in vivo* используется неинвазивный, комбинированный метод визуализации ПЭТ/КТ (позитронно-эмиссионная томография/ компьютерная томография). Физиологические и метаболические функции БЖТ могут быть определены с различными трассерами. Чаще всего в изучении БЖТ используется количественный тканеспецифический уровень поглощения глюкозы или полуколичественный уровень поглощения ¹⁸FДГ (¹⁸F-фтор-D-

дезоксиглюкоза). Индикатор ¹⁸FДГ является аналогом глюкозы, и поглощение индикатора дает общую оценку метаболической активности ткани.

Повышенное поглощение ¹⁸FДГ в надключичной и шейной областях в организме взрослых исследуемых было чаще описано в холодное время года, чем летом [27]. В дополнение к сезонным колебаниям острое воздействие холода может спровоцировать метаболическую активность БЖТ. Так, в исследовании Ogawa при коротком 2-часовом воздействии холодом скорость поглощения глюкозы в бурой ткани у здоровых исследуемых была более чем в десять раз выше, чем при нормальной комнатной температуре [19]. Следует отметить, что лишь немногие ткани в организме человека способны так интенсивно увеличивать скорость своего метаболизма во время короткой стимуляции холодом.

Острое воздействие холода увеличивает вероятность обнаружения метаболической активности БЖТ, так, у лиц с нормальной массой тела эта вероятность может составить 60-90% [14, 19]. При отсутствии воздействия холода повышенная метаболическая активность БЖТ может быть обнаружена лишь у 0,6-25% пациентов [8, 12]. При регулярном ежедневном нахождении на холоде в группе исследуемых был повышен уровень метаболической активности БЖТ [2, 9, 36], который был свойственен естественной сезонной акклиматизации при термальной зиме.

Окислительный метаболизм при активной бурой жировой ткани. Окислительный метаболизм в БЖТ может быть косвенно измерен с использованием ¹¹C-ацетат-ПЭТ или радиоводы, а также непосредственно измерением поглощения кислорода в БЖТ с помощью ¹⁵O-О₂-ПЭТ [19, 22, 30]. Показатели окислительного метаболизма являются более описательными показателями термогенеза и окисления митохондриального субстрата, чем поглощение субстрата как такового, так как воздействие холода значительно активизирует окислительный метаболизм [22]. Также значительно, примерно в два раза, во время холода повышается перфузия БЖТ [19], что еще больше подтверждает повышенную окислительную роль бурой жировой ткани при воздействии холода. Было выявлено, что потребление кислорода было выше на 50% у испытуемых с функционально активной БЖТ - их потребление кислорода тканью также было высоким в состоянии покоя по сравнению с контрольной

группой с нефункциональной БЖТ [15]. В целом поглощение кислорода БЖТ удваивается во время острого холодного воздействия наряду с удвоенной перфузией [30], а потребление кислорода и перфузия взаимно связаны. В совокупности они указывают на активацию термогенеза в БЖТ человека во время воздействия холода.

Тканеспецифическое потребление кислорода также может быть использовано для оценки энергетических затрат в БЖТ, которые сильно ассоциируются с поглощением жирных кислот бурой тканью как при холодной, так и при комнатной температуре [30]. Поглощение жирных кислот в БЖТ измеряется с помощью ПЭТ и ¹⁸F-фтор-ТИА-гептадеканойдной кислоты (¹⁸F-FTNA), аналога пальмита, который может поступать либо во внутриклеточный липидный пул, либо непосредственно в митохондрии. Во время холода активированная БЖТ использует как глюкозу, так и жирные кислоты, но если внутриклеточный липолиз триглицеридов ингибируется никотиновой кислотой во время холода, окислительный метаболизм в БЖТ замедляется, а интенсивность дрожи в мышцах увеличивается [4]. Важность внутриклеточного липолиза для окислительного метаболизма в БЖТ дополнительно подтверждается данными о том, что радиоплотность БЖТ не изменяется при введении никотиновой кислоты [4]. Радиоплотность ткани измеряется с помощью компьютерной томографии (КТ) в единицах Хаунсфилда (ЕХ) для ткани в качестве косвенной меры содержания триглицеридов. При 3-часовой экспозиции на холоде у исследованных был выявлен повышенный уровень ЕХ, отражающий степень окисления одной трети внутриклеточного пула липидов [22]. При мягком холоде (-4°C) наблюдалось высокое потребление жирных кислот в БЖТ [3]. Кроме того, для оценки содержания липидного профиля и триглицеридов в ткани могут быть использованы другие методы, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) и протонная спектроскопия (ПС). Содержание триглицеридов в БЖТ, измеренное с помощью ПС, значительно ниже у испытуемых с функционально активной БЖТ, по сравнению с испытуемыми с неактивной БЖТ, и связано с чувствительностью всего организма к инсулину [25]. Интересно, что при экспозиции на холоде в течение от 2 до 3 ч преобладает окисление липидов [30], в то время как длительное холодное воздействие (от 5 до 8 ч) у пациентов

с функционально активной БЖТ и повышенной чувствительностью к инсулину повышает расход глюкозы [7].

Стимулированное инсулином поглощение глюкозы в бурой жировой ткани. Несмотря на то, что холод является мощным активатором функции БЖТ, в настоящее время люди не проводят значительного времени на холоде. Рядом авторов выявлено что питание и физические нагрузки также влияют непосредственно на активацию этой ткани [5, 26].

Прием пищи - это сложная цепочка реакций, в которой первые сигналы об изменении метаболизма и подготовке организма к приему пищи и использованию питательных веществ происходят еще до начала приема пищи. Головная фаза аппетита и приема пищи начинается с мысли о еде или запаха пищи, ускоряя выделение слюны. Во время этой фазы передается ряд гормональных сигналов, и среди других распознаются раннее высвобождение инсулина и пик его концентрации [28]. Интересно, что у лабораторных животных температура тела повышается перед едой, и это сопровождается повышением температуры в подлопаточной области тела, где локализуется эта ткань, примерно за 15 мин до еды [1] – возможно таким образом в БЖТ идет подготовка митохондрий к потоку субстрата и иницируется термогенез за счет использования внутриклеточных липидов задолго до того, как происходит эффективное окисление питательных субстратов.

Инсулин играет важную роль и после еды, в постпрандиальном состоянии. После первой фазы повышения инсулина концентрация постепенно увеличивается, чтобы облегчить пищеварение. Как правило, у здоровых людей уровень инсулина в плазме натошак составляет примерно 3-10 МЕ/л (20-60 пмоль/л), а в постпрандиальном состоянии он повышается до 70-100 МЕ/л (420-600 пмоль/л). Постпрандиальный уровень отражает уровень инсулина натошак, чем выше концентрация инсулина натошак, тем выше постпрандиальная концентрация. Знание постпрандиальных концентраций инсулина используется в экспериментальных условиях, и стимуляция инсулина, производимая методом эугликемического гиперинсулинемического зажима, направлена на достижение концентрации инсулина 70-100 МЕ/л, аналогичной уровням постпрандиального зажима. Во время такого рода стимуляции инсулином поглощение тканеспецифического субстрата мо-

жет быть измерено с помощью ПЭТ, и особенно увеличивается скорость поглощения глюкозы [17]. Частично стимуляцию инсулина, производимую методом зажима, можно рассматривать как имитацию постпрандиального состояния, по крайней мере, с точки зрения концентрации инсулина в плазме.

Подобно холоду, инсулин активирует симпатическую нервную систему (СНС), и через активацию СНС инсулин может способствовать повышению термогенеза БЖТ. Однако во время устойчивого состояния гиперинсулинемического зажима перфузия в БЖТ не увеличивается, как при воздействии холода [19], что позволяет предположить, что инсулин может не оказывать прямого влияния на термогенез БЖТ. Примечательно, что устойчивое состояние при гиперинсулинемическом зажиме обычно достигается через 45-60 мин после начала инфузии инсулина, и острое действие инсулина может уже пройти.

Стимуляция инсулином увеличивает поглощение глюкозы БЖТ примерно в пять раз по сравнению с кратковременным голоданием [19]. Уровень инсулинстимулированной скорости поглощения глюкозы в БЖТ сравним со скоростью поглощения глюкозы в скелетных мышцах, которые, как известно, являются высокочувствительными к инсулину тканями [17, 19]. Таким образом, БЖТ может быть рассмотрена как чувствительной к инсулину тип ткани. Несмотря на то, что БЖТ представляет собой небольшую ткань по размеру и вклад этой ткани в расходование глюкозы и в чувствительность всего организма к инсулину невелик, скорость поглощения глюкозы инсулином в БЖТ коррелирует с М-значением, мерой чувствительности всего организма к инсулину [19].

Влияние холода и стимуляция инсулином на метаболизм БЖТ отчасти различны. Обе стимуляции увеличивают поглощение глюкозы БЖТ и расход энергии во всем организме [19], в то время как концентрация глюкозы в плазме крови остается неизменной. Однако при холодовой симпатической активации приводит к высокой концентрации жирных кислот в плазме, а при стимуляции инсулином наблюдается снижение до низких концентраций жирных кислот.

Так, при воздействии холода в адипоцитах белой жировой ткани преобладает липолиз, а при инсулиновой стимуляции он подавляется высокой концентрацией инсулина. Это связано с высоким уровнем норадренали-

на в плазме крови во время холода, но во время стимуляции инсулином такие изменения концентрации норадреналина обнаружить невозможно. Очевидно, что концентрация инсулина в плазме крови высока во время гиперинсулинемического зажима, но во время экспозиции на холоде уровень инсулина снижается у всех испытуемых, даже у тех, кто имеет более высокие уровни натошак (больные, страдающие ожирением, и инсулинорезистентные субъекты) [19]. Уровни тиреоидных гормонов, тироксина (Т4) и особенно трийодтиронина (Т3), снижаются во время воздействия холода у пациентов с функционально активной БЖТ [19]. При стимуляции инсулином изменений в содержании гормонов щитовидной железы не было обнаружено.

Активация бурой жировой ткани посредством приема пищи и голодания. Термогенез, вызванный приемом пищи, относится к производству тепла, происходящему в ответ на прием пищи. Термогенез отражает тканевое дыхание, в котором митохондрии играют ключевую роль. Таким образом, ткани с более высоким содержанием и функцией митохондрий имеют более значительный вклад в термогенез всего организма.

Роль БЖТ человека, содержащей большое количество митохондрий, была в центре внимания в этой дискуссии, и было поставлено под сомнение, играет ли термогенез БЖТ какую-либо роль в энергетическом балансе, особенно при ожирении. В 1980-х гг. результаты исследований на мышах [26] побудили исследователей предположить, что термогенез, вызванный голоданием или приемом пищи, может объяснить, почему некоторые люди набирают вес легче, чем другие [13]. Тем не менее вопрос о том, играет ли индуцированный приемом пищи термогенез определенную роль в метаболизме человека, остается недостаточно изученным.

Во время диагностического 18ФДГ-ПЭТ сканирования для выявления опухоли цель состоит в том, чтобы уменьшить накопление индикатора другими метаболически активными тканями. К таким тканям относятся, в частности, скелетные мышцы и бурая жировая ткань. Накопление трассеров 18ФДГ в БЖТ при диагностических сканированиях было успешно уменьшено с помощью бета-блокаторов [23], но столь же эффективных результатов можно достичь, если держать пациента в тепле до и во время сканиро-

вания. В дополнение к премедикации и контролируемой температуре окружающей среды во время сканирования жирная пища использовалась для снижения поглощения ^{18}F ДГв БЖТ [34]. Одна группа пациентов ($n = 741$) готовилась к сканированию с высоким содержанием жиров, очень низким содержанием углеводов, разрешенной белковой пищей, а другая группа пациентов ($n = 1229$) - натошак. Группа с высоким содержанием жиров имела более низкую частоту высокого поглощения ^{18}F ДГ в БЖТ [34]. Таким образом, состав пищи может влиять на предпочтение субстрата в БЖТ, и цикл Рэндала, по-видимому, функционирует также в БЖТ, в дополнение к другим тканям, таким как миокард и скелетные мышцы [16]. При условии если здоровому человеку дают высококалорийную, богатую углеводами пищу, то постпрандиальное поглощение ^{18}F ДГ в БЖТ выше, чем в подкожной или висцеральной жировой ткани [33], но увеличивается ли поглощение ^{18}F ДГ после приема пищи по сравнению с состоянием натошак, предшествующим приему пищи, неизвестно. В целом постпрандиальное поглощение ^{18}F ДГ остается более низким, чем при остром холодом воздействии [33].

При пероральном введении глюкозы через 3,5 ч при температуре окружающей среды 20 или 25°C инсулиновый ответ, по-видимому, выше при 20°C, основываясь на более высоком соотношении инсулина и глюкозы при 2 ч ГТТ (глюкозотолерантный тест) [24]. При температуре 20°C концентрация инсулина снижается в крови исследуемых, так как процесс липолиза активируется катехоламинами, глюкозная нагрузка может вызвать выраженное и компенсаторное высвобождение инсулина в пользу окисления глюкозы после воздействия умеренным холодом. Однако концентрации инсулина при различных температурах не были показаны, как не были измерены уровни катехоламинов или жирных кислот, и поэтому предыдущее предположение остается подтвержденным в контролируемых условиях.

Таким образом, на поглощение субстрата БЖТ в постпрандиальном состоянии может влиять состав пищи, хотя можно ожидать, что постпрандиальные уровни инсулина достаточны для увеличения поглощения глюкозы этой тканью. Поскольку поглощение глюкозы не является идеальным показателем термогенеза, постпрандиальный окислительный метаболизм может дать лучшее пред-

ставление о термогенезе, вызванном едой. Так, прием пищи с калорийностью в пределах нормы, с преобладанием углеводов увеличивает кровоснабжение и поглощение кислорода в БЖТ так же, как и при холодом воздействии [29]. Длительное голодание в течение 54 ч приводит к снижению индуцированной холодом скорости поглощения глюкозы в БЖТ, которая составляет примерно половину скорости, измеренной в условиях нормальной температуры окружающей среды [15]. Кроме того, ожирение снижает вероятность обнаружения метаболически активной БЖТ, и только у 30% пациентов с ожирением было показано значительное увеличение индуцированного холодом поглощения глюкозы в БЖТ [20]. Метаболическая активность БЖТ при ожирении нарушается, а также стимулированное инсулином поглощение глюкозы составляет менее половины поглощения, измеренного у испытуемых с нормальным весом [20]. Возможно, бурые адипоциты тучных испытуемых трансдифференцированы в белые адипоциты, полностью заполненные триглицеридами, или изоляция толстой подкожной жировой ткани при ожирении достаточно эффективна, чтобы предотвратить аналогичную степень активации БЖТ, чем у худых субъектов. С другой стороны, некоторые люди могут быть склонны к ожирению из-за плохо функционирующей БЖТ.

Рекрутирование БЖТ (процесс браунинга) в другие жировые депо, такие как висцеральное белое жировое депо или периренальное белое жировое депо, может быть полезным при борьбе с ожирением. Пациенты с болезненным ожирением имеют более низкое содержание раз-общающего белка 1 (UCP1) во внутрибрюшной жировой ткани, чем худые субъекты [18]. Снижение веса преимущественно нацелено на внутрибрюшной жир, и таким образом экспрессия и функция UCP1 могут быть повышены после потери веса в этих депо.

Обычное снижение веса с помощью диеты и физических упражнений в течение 5 мес. приводит к снижению исходного веса на 12%, и одновременно метаболическая активность БЖТ, вызванная холодом, имеет тенденцию быть выше, чем до потери веса [20].

Было выявлено, что у пациентов с тяжелой формой ожирения бариатрическая хирургия приводит к заметному снижению веса (примерно на 30% от исходного веса), а через год после операции метаболическая активность

БЖТ у этих пациентов повышается [31].

Заключение. Современные исследования, посвященные изучению физиологии бурой жировой ткани, показали, что влияние холода повышает расход энергии в организме человека в состоянии покоя, особенно у лиц с высокой метаболической активностью этой ткани, что способствует снижению массы тела.

Активация бурой жировой ткани наиболее эффективно происходит во время экспозиции на холоде, но в современном мире мы все меньше проводим время в условиях естественного холода, поэтому факторы питания могут служить ингибиторами для активации метаболической активности этой ткани. Краткосрочное регулирование функциональной активности бурой жировой ткани факторами питания возможно главным образом благодаря инсулину. Инсулин способствует снижению поглощения глюкозы в бурой жировой ткани в условиях голодания в 5 раз. Окислительный метаболизм в бурой ткани повышается почти в два раза как при нахождении на холоде, так и при голодании. Бурая жировая ткань чело-века является инсулиночувствительным типом ткани и резистентность к инсулину ухудшает ее функции, что было обнаружено у пациентов с ожирением.

Литература

1. Blessing W. Heating and eating: brown adipose tissue thermogenesis precedes food ingestion as part of the ultradian basic rest-activity cycle in rats / Blessing W, Mohammed M, Ootsuka Y // *Physiol Behav.* - 2012. 105(4):966–974. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.11.009>
2. Blondin D.P. Increased adipose tissue oxidative capacity in cold-acclimated humans / Blondin D.P., Labbé S.M., Tingelstad H.C., Noll C., Kunach M., Phoenix S., Guérin B., Turcotte E.E., Carpentier A.C., Rich-ard D., Haman F. // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2014. 99(3):E438–E446. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3901>
3. Blondin D.P. Dietary fatty acid metabolism of brown adipose tissue in cold-acclimated men / Blondin D.P., Tingelstad H.C., Noll C., Frisch F., Phoenix S., Guérin B., Turcotte É.E., Richard D., Haman F., Carpentier A.C. // *Nat Commun* – 2017. 8:14146. <https://doi.org/10.1038/ncomms14146>
4. Richard D. Inhibition of intracellular triglyceride lipolysis suppresses cold-induced brown adipose tissue metabolism and increases shivering in humans / Blondin D.P., Frisch F., Phoenix S., Guérin B., Turcotte É.E., Haman F., Richard D., Carpentier A.C. // *Cell Metab.* – 2017. 25(2):438–447. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.12.005>
5. Boström P.A. PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis / Boström P., Wu J., Jedrychowski M.P., Korde A., Ye L., Lo J.C., Rasbach K.A., Boström E.A., Choi J.H., Long J.Z., Kajimura S., Zingaretti M.C., Vind B.F., Tu H., Cinti S., Højlund K., Gygi S.P., Spiegelman B.M.

// Nature. – 2012. 481(7382):463–468. <https://doi.org/10.1038/nature10777>

6. Cannon B. Brown adipose tissue: function and physiological significance / Cannon B., Nedergaard J. // *Physical Rev.* - 2004; 84: 277-359. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2003>

7. / Chondronikola M. Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans / Chondronikola M., Volpi E., Børsheim E., Porter C., Annamalai P., Enerbäck S., Lidell M.E., Saraf M.K., Labbe S.M., Hurren N.M., Yfanti C., Chao T., Andersen C.R., Cesani F., Hawkins H., Sidossis L.S. (2014 *Diabetes* 63(12):4089–4099. <https://doi.org/10.2337/db14-0746>

8. Cohade C. “USA-Fat”: prevalence is related to ambient outdoor temperature-evaluation with 18F-FDG PET/CT / Cohade C., Mourtzikos K.A., Wahl R.L. // *J Nucl Med.* – 2003. 44(8):1267–1270

9. Van der Lans A.A. Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis // Van der Lans A.A., Hoeks J., Brans B., Vijgen G.H., Visser M.G., Vosselman M.J., Hansen J., Jörgensen J.A., Wu J., Mottaghy F.M., Schrauwen P., van Marken Lichtenbelt W.D. // *J Clin Invest* 123. – 2013. (8):3395–3403. <https://doi.org/10.1172/JCI68993>

10. Hales C.M. Prevalence of Obesity among Adults and Youth: United States / Hales C.M., Carroll M.D., Fryar C.D., Ogden, C.L. // National Center for Health Statistics Website. - 2015–2016, 2017 Available online: <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db288.htm> (accessed on 7 July 2020).

11. Glucose uptake in human brown adipose tissue is impaired upon fasting-induced insulin resistance / Hanssen M.J., Wierts R., Hoeks J., Gemmink A., Brans B., Mottaghy F.M., Schrauwen P., van Marken Lichtenbelt W.D. // *Diabetologia.* – 2015. 58(3):586–595. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3465-8>

12. Hany T.F. Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region / Hany T.F., Gharehpagh E., Kamel E.M., Buck A., Himms-Hagen J., von Schulthess G.K. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2002. 29(10):1393–1398

13. Himms-Hagen J. Obesity may be due to a malfunctioning of brown fat // *Can Med Assoc J.* 1979. 121 (10):1361–1364

14. van Marken Lichtenbelt W.D. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men / van Marken Lichtenbelt W.D., Vanhommerig J.W., Smulders N.M., Drossaerts J.M., Kemerink G.J., Bouvy N.D., Schrauwen P., Teule G.J. // *N Engl J Med.* – 2009. 360(15):1500–1508. Erratum in: *N Engl J Med.* 2009;360(18):1917

15. Muzik O. 15O PET measurement of blood flow and oxygen consumption in cold-activated human brown fat / Muzik O., Mangner T.J., Leonard W.R., Kumar A., Janisse J., Granneman J.G. // *J Nucl Med.* – 2013. 54(4):523–531. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.111336>

16. Nuutila P. Glucose-free fatty acid cycle operates in human heart and skeletal muscle in vivo / Nuutila P., Koivisto V.A., Knuuti J., Ruotsalainen U., Teräs M., Haaparanta M., Bergman

J., Solin O., Voipio-Pulkki L.M., We-gelius U et al // *J Clin Invest.* – 1999. 89(6):767–1774

17. Nuutila P. Gender and insulin sensitivity in the heart and in skeletal muscles. Studies using positron emission tomography / Nuutila P., Knuuti M.J., Mäki M., Laine H., Ruotsalainen U., Teräs M., Haaparanta M., Solin O., Yki-Järvinen H. // *Diabetes.* – 1995. 44(1):31–36

18. Oberkofler H. Uncoupling protein gene: quantification of expression levels in adipose tissues of obese and non-obese humans / Oberkofler H., Dal-linger G., Liu Y.M., Hell E., Krempler F., Patsch W. // *J Lipid Res.* – 1997. 38(10):2125–2133

19. Orava J. Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin / Orava J., Nuutila P., Lidell M.E., Oikonen V., Noponen T., Viljanen T., Scheinin M., Taittonen M., Niemi T., Enerbäck S., Virtanen K.A. // *Cell Metab.* – 2011. 14(2):272–279. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.06.012>

20. Blunted metabolic responses to cold and insulin stimulation in brown adipose tissue of obese humans / Orava J., Nuutila P., Noponen T., Parkkola R., Viljanen T., Enerbäck S., Rissanen A., Pietiläinen K.H., Virtanen K.A. // *Obesity (Silver Spring).* – 2013. 21(11):2279–2287. <https://doi.org/10.1002/oby.20456>

21. Brown adipose tissue function is accompanied by cerebral activation in lean but not in obese humans / Orava J., Nummenmaa L., Noponen T., Viljanen T., Parkkola R., Nuutila P., Virtanen K.A. // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2014. 34(6):1018–1023. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.50>

22. Ouellet V. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans / Ouellet V., Labbé S.M., Blondin D.P., Phoenix S., Guérin B., Haman F., Turcotte E.E., Richard D., Carpentier A.C. // *J Clin Invest.* – 2012. 122(2):545–552

23. Parysow O. Low-dose oral propranolol could reduce brown adipose tissue F-18 FDG uptake in patients undergoing PET scans / Parysow O., Mol-lerach A.M., Jager V., Racioppi S., San Roman J., Gerbaudo V.H. // *Clin Nucl Med.* – 2017. 32(5):351–357

24. Pathak K. Fasting and glucose induced thermogenesis in response to three ambient temperatures: a randomized crossover trial in the metabolic syndrome / Pathak K., Woodman R.J., James A.P., Soares M.J. // *Eur J Clin Nutr.* – 2018. <https://doi.org/10.1038/s41430-017-0058-x>

25. Raiko J. Brown adipose tissue triglyceride content is associated with decreased insulin sensitivity, independently of age and obesity / Raiko J., Holstila M., Virtanen K.A., Orava J., Saunavaara V., Niemi T., Laine J., Taittonen M., Borra R.J., Nuutila P., Parkkola R. // *Diabetes Obes Metab.* - 2015. 17 (5):516–519. <https://doi.org/10.1111/dom.12433>

26. Rothwell N.J. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis / Rothwell N.J., Stock M.J. // *Nature.* – 1979. 281(5726):31–35

27. Saito M. High incidence of active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of

cold exposure and adiposity / Saito M., Okamatsu-Ogura Y., Matsushita M., Watanabe K., Yoneshiro T., Nio-Kobayashi J., Iwanaga T., Miyagawa M., Kameya T., Nakada K., Kawai Y., Tsujisaki M. // *Diabetes.* – 2009. 58(7):1526–1531

28. Siegel E.G. Importance of preabsorptive insulin release on oral glucose tolerance: studies in pancreatic islet transplanted rats / Siegel E.G., Trimble E.R., Renold A.E., Berthoud H.R. // *Gut.* – 1998. 21 (11):1002–1009

29. U Din M. Human brown adipose tissue oxygen consumption after meal is similar to cold activated consumption / U Din M., Raiko J., Saari T., Kudomi N., Parkkola R., Nuutila P., Virtanen K.A. // *Diabetologia.* – 2015. 58(Suppl 1):S331, 691

30. U Din M. Human brown adipose tissue [(15)O]O₂ PET imaging in the presence and absence of cold stimulus / U Din M., Raiko J., Saari T., Kudomi N., Tolvanen T., Oikonen V., Teuvo J., Sipilä H.T., Savisto N., Parkkola R., Nuutila P., Virtanen K.A. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2016. 43 (10):1878–1886. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3364-y>

31. Vijgen G.H. Increase in brown adipose tissue activity after weight loss in morbidly obese subjects / Vijgen G.H., Bouvy N.D., Teule G.J., Brans B., Hoeks J., Schrauwen P., van Marken Lichtenbelt W.D. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. 97(7):E1229–E1233. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1289>

32. Virtanen K.A. Functional brown adipose tissue in healthy adults / Virtanen K.A., Lidell M.E., Orava J., Heglind M., Westergren R., Niemi T., Taittonen M., Laine J., Savisto N.J., Enerbäck S., Nuutila P. // *N Engl J Med.* – 2009. 360(15):1518–1525. Erratum in: *N Engl J Med.* 2009;361(11):1123

33. Vosselman M. J. Brown adipose tissue activity after a high-calorie meal in humans / Vosselman M.J., Brans B., van der Lans A.A., Wierts R., van Baak M.A., Mottaghy F.M., Schrauwen P., van Marken Lichtenbelt W.D. // *Am J Clin Nutr.* – 2013. 98(1):57–64. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.059022>

34. Williams G. Method for decreasing uptake of 18F-FDG by hypermetabolic brown adipose tissue on PET / Williams G., Kolodny G.M. // *AJR Am J Roentgenol.* – 2008. 190(5):1406–1409. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.3205>

35. Yoneshiro T. Brown adipose tissue, whole-body energy expenditure, and thermogenesis in healthy adult men / Yoneshiro T., Aita S., Matsushita M., Kameya T., Nakada K., Kawai Y., Saito M. // *Obesity (Silver Spring).* – 2011. 19(1):13–16

36. Yoneshiro T. Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans / Yoneshiro T., Aita S., Matsushita M., Kayahara T., Kameya T., Kawai Y., Iwanaga T., Saito M. // *J Clin Invest.* – 2015. 123 (8):3404–3408. <https://doi.org/10.1172/JCI67803>

37. WHO. Obesity Report; World Health Organization Website. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed on 25 January 2020).