

А.В. Ефремова

БУРАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ: ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ В ЭНЕРГЕТИЧЕСКОМ БАЛАНСЕ И ОЖИРЕНИИ

DOI 10.25789/YMJ.2019.65.28

УДК 611.018.26

Обзор посвящен изучению бурой жировой ткани у взрослых людей в свете обновленного научного интереса и растущего объема доказательств, что обновление и активация этой ткани может вызвать энергетический расход и в будущем играть значительную роль в лечении метаболических заболеваний.

Ключевые слова: бурая жировая ткань, ожирение, энергетический баланс, UCP1.

The review is devoted to the study of brown adipose tissue in adults in the light of renewed scientific interest and the growing body of evidence that renewal and activation of this tissue can cause energy expenditure and play a significant role in the treatment of metabolic diseases in the future.

Keywords: brown adipose tissue, obesity, energy balance, UCP1.

Введение. Ожирение – главная проблема здоровья общества и мировая эпидемия, способствующая развитию дислипидемий, диабета 2-го типа и кардиоваскулярных заболеваний [42]. Лечение пациентов с ожирением требует серьезных усилий в изменении образа жизни. Другие методы, такие как применение лекарств и бариатрическая хирургия, подходят только ограниченной группе людей. Следовательно, значительное усилие нацелено на развитие новейших терапевтических инструментов для борьбы с ожирением. Одним из возможных решений может быть повышение энергетического расхода через активацию бурой жировой ткани.

Бурая жировая ткань (БЖТ) – это уникальная жировая ткань, ее главной функцией является генерация тепла путем рассеивания химической энергии. До недавнего времени считалось, что среди людей БЖТ присутствует только у новорожденных [4]. Однако в настоящее время возникло убеждение, что БЖТ активна и у взрослых людей и может быть терапевтическим способом против ожирения. Препятствием для достижения этих целей является малое количество БЖТ у взрослых людей, особенно у пожилых лиц.

Целью этой статьи является обзор тем, посвященных современным исследованиям БЖТ и его влиянию на энергетический баланс, ожирение и метаболические заболевания.

Эпидемия ожирения и энергетический баланс. По данным ВОЗ, количество людей с ожирением повысилось более чем в 2 раза по всему миру, в том числе и у детей [11, 32, 42]. В

настоящее время ожирение является главной причиной патологий, инвалидности, преждевременной смертности [2].

Ожирение – частый результат дисбаланса между энергетическим потреблением и расходом, который состоит из базального метаболического уровня и физической работы, включающей физическую активность и нефизический адаптивный термогенез [14, 25]. Основными факторами, способствующими дисбалансу, являются снижение физической активности с повышением энергетического потребления высококалорийной еды и напитков [6]. Важным фактором, который может играть роль в энергетическом балансе и развитии ожирения, является температура внешней среды [15].

Однако влиять на энергетический баланс путем интенсивных изменений образа жизни у людей с ожирением непросто. Ограничение калорийности сопровождается неприятными ощущениями голода и компенсациями, приводящими к снижению базальной скорости обмена и снижению физической активности [22, 35]. Комбинация ограничения калорийности пищи и интенсивных физических нагрузок может привести к более эффективной потере веса [16], но интенсивная физическая активность часто бывает трудной для людей с ожирением [20].

Из-за ограниченной эффективности лекарств в последние годы значительно улучшились методы бариатрической хирургии. Показано, что она улучшает метаболическую дисфункцию, снижает уровни воспалительных цитокинов [12] и способствует улучшению гликемического контроля у пациентов с ожирением и диабетом [21]. Однако эти процедуры являются инвазивными, имеют потенциальные осложнения

и являются терапевтическим вариантом для небольшого числа пациентов с тяжелыми формами ожирения и сопутствующими заболеваниями. Поэтому методы увеличения затрат энергии по-прежнему необходимы для пациентов с ожирением. Например, использование возможностей БЖТ, уникальная особенность которой заключается в стимулировании обмена липидов для активации термогенеза, повышающего расход энергии.

БЖТ состоит из коричневых адипоцитов, характеризующихся большим количеством митохондрий. Митохондрии БЖТ уникальны в выражении расщепления белка 1 (UCP1) во внутренней митохондриальной мембране. Этот белок при активации отделяет электронный перенос в дыхательной цепи от образования аденозинтрифосфата и, таким образом, превращает химическую энергию, происходящую главным образом из жирных кислот, в тепловую энергию, приводя к термогенезу. Следует подчеркнуть, что UCP1 присутствует только в БЖТ и не характерен для белой жировой ткани.

БЖТ физиологически активна у новорожденных детей. Ее эволюционная функция заключается в том, чтобы вырабатывать тепло, когда еще не разработаны другие способы его получения. После полового созревания количество и активность БЖТ быстро снижается. Тем не менее у взрослых людей БЖТ обнаруживаются в надключичных и шейных областях, вокруг спинного мозга и паравертебральной и периаортальной областей.

Изучение бурой жировой ткани у взрослых людей. Впервые физиологически активная БЖТ у людей была описана несколько десятилетий назад, а вопрос о клиническом значении БЖТ у взрослых был поднят в 1970-е гг. [29,

37]. В 1981 г. было указано, что работа на холоде может способствовать активации и росту массы БЖТ [37]. В нескольких исследованиях было показано, что катехоламины стимулируют термогенез БЖТ и отрицательно коррелируют с ожирением [17, 18]. Тем не менее до последних лет БЖТ считалась тканью без существенной физиологической значимости у здоровых взрослых людей. Научный интерес к физиологии бурой жировой ткани произошел в 1990-е гг. – при FDG-PET сканировании в верхней поверхности шеи были обнаружены участки физиологически активной БЖТ [26]. В 2002 г. T.F. Hani и коллеги выявили, что, вероятно, активность БЖТ повышается под влиянием холодового стресса на симпатическую активность [13]. Через несколько лет J. Nedergaard и коллеги выдвинули «неожиданное доказательство активности БЖТ у взрослых людей», ее потенциал в метаболизме и физиологии людей и возможную роль в борьбе с ожирением [31].

До недавнего времени результаты FDG-PET показывали наличие активной БЖТ лишь у небольшой доли взрослых людей. Так, в 2009 г. A.M. Sypess с соавт. продемонстрировали наличие депо БЖТ в передней части шеи и грудной клетки у 7,5% женщин и 3% мужчин (без стимулирования активности БЖТ) [7]. Однако научная группа V.M. Lichtenbelt обнаружила активную БЖТ у 23 из 24 здоровых мужчин в течение мягкой экспозиции на холоде. Эта активность имеет негативную корреляцию с ИМТ, поддерживая возможность применения регуляции активности БЖТ у лиц с ожирением [38]. Исследования M. Saito также продемонстрировали холод-индуцированное FDG-PET/CT у 27 из 32 молодых здоровых волонтеров [36]. Все эти исследования доказывают присутствие БЖТ у более значительной доли взрослых лиц, чем в ранних работах, которые проводились в термонейтральных условиях.

Следующим шагом являлось подтверждение, что БЖТ на самом деле является метаболически активной у людей и способствует холод-индуцированному несократительному термогенезу. В ряде исследований было показано, что холод активирует БЖТ более чем в 2 раза, повышая скорость перфузии в ткани, что связано с энергетическим обменом в течение холодовой экспозиции и подтверждает активный термогенез [8, 43]. Научная группа V. Qellet выяснила, что холодовая активация БЖТ ассоциирована также с высоким оксидативным метаболизмом

в ткани. Исследователями было показано повышение расходования триглицеридов как источников энергии при БЖТ-термогенезе [34].

Однако другое исследование показывает, что несмотря на высокое поглощение глюкозы в БЖТ, активная БЖТ не способствует энергетическому расходу в крови [33]. Низкая активность депо БЖТ может отражать низкую плотность коричневых адипоцитов – следовательно, для повышения энергетического расходования необходимо их избыток.

БЖТ и взаимосвязь с ожирением у людей. Главный вопрос – влияет ли на развитие ожирения наличие, масса или активность БЖТ. Предварительно показано, что БЖТ отрицательно коррелирует с развитием ожирения у грызунов: удаление БЖТ у мышей привело к увеличению массы тела; чрезмерная экспрессия трансгенных мышей с защитой UCP1 от ожирения; и адренергическая стимуляция β3-адренорецептора приводила к появлению коричневых адипоцитов в белой жировой ткани, сопровождаемому повышенной экспрессией UCP1 и уменьшением массы тела [36, 38, 45].

Недавние исследования показали отрицательную корреляцию между активностью БЖТ и различными параметрами ожирения, такими как ИМТ, процентное содержание жира и жировой состав [9, 13, 33, 39, 41]. После снижения веса путем бариатрической хирургии у БЖТ-позитивных пациентов наблюдался достоверно высокий несократительный термогенез в сравнении с БЖТ-негативной группой [44].

Другие клинические корреляции. В настоящее время доказано явное снижение активности БЖТ, связанное с возрастом [5, 13, 30, 33, 34]. Несколько исследований показали, что БЖТ превалирует больше у женщин, чем у мужчин [5, 27, 30, 41].

Взаимосвязь между обнаружением БЖТ и температурой окружающей среды также хорошо изучена. Активация БЖТ наиболее часто была зарегистрирована в холодное время года [27], и сезонные вариации, внешняя температура связаны, по-видимому, с наличием БЖТ [13, 28, 41]. В работе Y.C. Нуанг было показано, что распространенность активной БЖТ снижается на 1% при каждом повышении внешней среды на 5°C, также распространенность БЖТ редко встречается в тропических зонах [46].

Заключение. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что БЖТ-опосредованный термогенез может играть основную роль в энергетическом балансе. Активация БЖТ может иметь терапевтический потенциал при лечении пациентов с ожирением, диабетом и метаболическим синдромом, предоставляя новые варианты терапии.

Литература

1. Au-Yong IT, Thorn N, Ganatra R, Perkins AC, Symonds ME. Brown adipose tissue and seasonal variation in humans. *Diabetes* 2010; 58: 2583-2587. <https://doi.org/10.2337/db09-0833>
2. Bays HE. Adiposopathy. Is sick fat a cardiovascular disease? *J Am Coll Cardio* 2011; 57: 2461-2473. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.038>
3. Benchman ES, Dhilon H, Zhang CY, Cinti S, Bianco AC, Kobilka BK, Lowell BB. BetaAR signaling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance. *Science* 2002; 297: 843-845. <https://doi.org/10.1126/science.1073160>
4. Cannon B., Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physical Rev* 2004; 84: 277-359. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2003>
5. Chen YI, Cypress AM, Sass CA, Brownell AL, Jokivarsi KT, Kahn CR, Kwong KK. Anatomical and functional assessment of brown adipose tissue by magnetic resonance imaging. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 1519-1526. <https://doi.org/10.1038/oby.2012.22>
6. Church TS., Thomas DM., Tudor-Locke C., Katzmarzyk PT., Earnest CP., Rodarte RQ., Martin CK., Blairs SN., Bouchard C. Trends over 5 decades in U.S. occupation-related physical activity and their associations with obesity. *PloS One* 2011; 378: 826-837. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019657>
7. Cypress AM., Lehman S., Williams G., Tal I., Rodman D., Goldfine AB., Kuo FC., Palmer EL., Tseng YH., Doria A., Kolodny GM., Kahn CR. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 1509-1517. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810780>
8. Cohade C., Osman M., Pannu HK., Wahl RL. Uptake in supraclavicular area fat («USA fat») description on 18F-FDG PET/CT. *Nucl Med* 2003; 44: 170-176. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.12.014>
9. Engel H., Steinert H., Buck A., Berthold T., Huch Boni RA. von Schulthess GK. Brown adipose tissue: Physiological and artifactual fluoro-deoxyglucose accumulations. *J Nucl Med* 1996; 37: 441-446. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.2014>
10. Feldman HM, Golozoubova V, Cannon B, Nedergaard J. UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality. *Cell Metab* 2009; 9: 203-209. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.12.014>
11. Flegal K.M., Carrol MD, Ogden CL., Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999 – 2008. *JAMA* 2010; 303: 235-241. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.2014>
12. Goodpaster BH., Delanu JP., Otto AD., Kuller L., Vockley J., South-Paul JE., Thomas SB., Brown J., McTigue K., Hames KC., Lang W., Jakicic JM. Effects of diet and physical activity interventions on weight loss and cardiometabolic risk factors in every obese adults: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304: 1795-1802. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1505>
13. Hany TF., Gharehpapagh E., Kamel EM., 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. *Our J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1393-1398. <https://doi.org/10.1007/s00259-002-0902-6>

14. Hall KD., Heymsfield SB., Kemnitz JW., Klein S., Schoeller DA, Speakman JR. Energy balance and its components: implications for body weight regulation. *J Clin Nutr* 2012; 95: 989-994. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.036350>
15. Hall K.D., Sacks G., Chandromanan D., Chow CC., Wang YC, Gortmaker SL., Swinburne BA. Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. *Lancet* 2011; 378: 826-837. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60812-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60812-X)
16. Hill JO., Wyatt HR., Peters JS. Energy balance and obesity. *Circulation* 2012; 126: 126-132. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.087213>
17. Himms-Hagen J. Obesity may due to a malfunctioning of brown fat. *Can Med Assoc J*. 1979; 21: 1361-1364.
18. Heaton JM. The distribution of brown adipose tissue in the human. *J Anat* 1972; 112: 35-39.
19. Huttenen P., Hirvonen J., Kinnula V. The occurrence of brown adipose tissue in outdoor workers. *Eur J Appl Physiol* 1981; 46: 339-345.
20. Johnson F., Mavrogiani A., Ucci M., Vidal-Puig A., Wardle J. Could increased time spent in a thermal comfort zone contribute to population increases in obesity? *Obesity Rev* 2011; 12: 543-551. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00851.x>
21. Katan MB., Ludwig DS. Extra calories cause weight gain – but how much? *JAMA* 2010; 303: 65-66. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1912>
22. Kraschnewsky JL., Boan J., Esposito J., Sherwood NE., Lehman EB., Kephart DK., Sciamanna CN. Long-term weight loss maintenance in the United States. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 1644-1654. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.94>
23. Kozak LP., Koza RA, Anunciado-koza R. Brown fat thermogenesis and body weight regulation in mice: relevance to humans. *Int J Obesity* 2010; 34: S23-S27. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.179>
24. Kuji I., Imabayashi E., Minagawa A., Matsuda H., Miyauchi T. Brown adipose tissue demonstrating intense FDG uptake in a patient with a mediastinal pheochromocytoma. *Ann Nucl Med* 2008; 22: 231-235. <https://doi.org/10.1007/s12149-007-0096-x>
25. Landsberg L., Young JB., Leonard WE., Linsenmeier RA., Turek FW. Do the obese have lower body temperatures? A new look at a forgotten variable in energy balance. *Metabolism* 2009; 58: 871-876. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.02.017>. Review.
26. Lean ME, James WP., Jennings G., Trayhurn P. Brown adipose tissue in patients with pheochromocytoma. *Int J Obes* 1986; 10: 219-227.
27. Lee P, Ho KK, Lee P, Greenfield JR, Ho KK, Greenfield JR. Hot fat in a cool man: infrared thermography and brown adipose tissue. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 92-93
28. Madar I, Isoda T, Finley P, Angle J, Wahl R. 18F-fluorobenzyl triphenyl phosphonium: a noninvasive sensor of brown adipose tissue thermogenesis. *J Nucl Med* 2011; 52: 808-814. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.084657>
29. Mingrone G., Panunzi S., De Gaetano A., Guidone C., Iaconelli A., Lecessi L., Nanni G., Pomp A., Castagnetto M., Ghirlanda G., Rubino F. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for 2 type diabetes. *N engl J Med* 2012; 366: 1577-1585. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00075-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00075-6)
30. Muzik O, Mangner TJ, Granneman JG. Assessment of oxidative metabolism in brown fat using PET imaging. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012; 15: 1-7. <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00015>
31. Nedergaard J., Bengtsson T., Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E444-E452. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00691.2006>
32. Nguyen T., Lau DCW. The obesity Epidemic and Its Impact on Hypertension. *Can J Cardiol* 2012; 28: 326-333. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.01.001>
33. Orava J, Nuutila P, Lidell ME, Oikonen V, Noponen T, Viljanen T, Scheinin M, Taittonen M, Niemi T, Enerback S, Virtanen KA. Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin. *Cell Metab* 2011; 14: 272-279. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.06.012>
34. Quillet V, Labbe SM, Blondin DP, Phoenix S, Guerin B, Haman F, Turcotte EE, Richard D, Carpenter AC. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *J Clin Invest* 2012; 122: 545-552. <https://doi.org/10.1172/JCI60433>
35. Redman LM., Heilborn LK., Martin CK., de Longe L., Williamson DA., Delany JP., Ravussin E; Pennington CALERIA Team. Metabolic and behavioral compensation in response to caloric restriction: implication for the maintenance of weight loss. *PLoS One* 2009; 4: e4377.
36. Saito M., Okumatsu-Ogura Y., Matsushita M., Watanabe K., Yonishiro T., Nio-Kobayashi J., Iwanaga T., Miyagawa M., Kamea T., Nakada K., Kawai Y., Tsujisaki M. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes* 2009; 58: 1526-1531. <https://doi.org/10.2337/db09-0530>
37. Shaker PR., Kashyap SR., Wolski K., Brethauer SA., Kirwan JP., Pothier CE., Thomas S., Aboud B., Nissen SE., Bhatt DL. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366: 1567-1576.
38. Van Marken Lichtenbelt WD., Vanhommerig JW., Smulders NM., Drossaerts JM., Kemerink GJ., Bouvy ND., Schrauwen P., Teule GJ. Cold activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 2009; 360: 1500-1508. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808718>
39. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglin M, Westergren R, Niemi T, Taittonen M, Laine J, Savisto NJ, Enerback S, Nuutila P. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 2009; 360: 1518-1525. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808949>
40. Vijgen GHEJ, Bouvy ND, Teule GJJ, Brans B, Schrauwen P, Lichtenbelt WDM. Brown adipose tissue in morbid obese subjects. *PLoS One* 2011; 6: e17247
41. Wang Q., Zhang M, Ning G., Gu W., Su T, Xu M, Li B, Wang W. Brown adipose tissue in humans is activated by elevated plasma catecholamines levels and is inversely related to central obesity. *PLoS One* 2011; 6: e21006. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021006>
42. World Health Organization. Obesity and overweight fact sheet N311. Updated May 2012. Available at <http://www.who.int/media/centre/factsheets/fs311/en/index.html>
43. Yeung HW., Grewal RK., Conen M., Schoder H., Larson SM. Patterns of 18(F)-FDG uptake in adipose tissue and muscle; a potential source of false positives for PET. *J Nucl. Med* 2003; 44: 1789-1796.
44. Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Kameya T, Nakada K, Kawai Y, Saito M. Brown adipose tissue, whole-body expenditure, and thermogenesis in healthy adult men. *Obesity* 2011; 19: 13-16.
45. Zingaretti MO., Crosta F., Vitali A., Guerrieri M., Frontini A., Cannon B., Nedergaard J., Cinti S. The presence of UCP1 demonstrates that metabolically active adipose tissue on the neck of adult humans truly represents brown adipose tissue. *FASEB J* 2009; 23: 3113-3120.
46. Hyuang YC, Hsu CC, Wang PW, Chang YH, Chen Tb, Lee FB, Chiu NT. Review analysis of the association between the prevalence of activated BAT and outdoor temperature. *Scientific World Journal* 2012; 2012: 793039.

DOI 10.25789/YMJ.2019.65.29

УДК 614.2

СЕНЖАПОВА Эльмира Рифатовна – к.м.н., н.с. НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; **РЫКОВ Максим Юрьевич** – к.м.н., зам. директора НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доцент ФГА-ОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), гл. внештат. детский специалист онколог Минздрава России по Центральному федеральному округу, wordex2006@rambler.ru ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8398-7001>, SPIN-код: 7652-0122.

Э.Р. Сенжапова, М.Ю. Рыков

ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ОСТЕОСАРКОМОЙ

В статье приведены статистические данные, описывающие заболеваемость остеосаркомой у детей, классификация остеосаркомы, описание основных локализаций, а также подробное описание существующих протоколов лечения, включая персонализированную терапию. Подробно описаны литературные данные – результаты лечения детей с остеосаркомой с применением различных курсов химиотерапии, а также новые подходы к лечению, включая персонализированную терапию. Отмечено, что результаты лечения детей с первичной метастатической остеосаркомой, рецидивом и рефрактерным течением заболевания остаются неудовлетворительными.

Ключевые слова: детская онкология, остеосаркома, химиотерапия, персонализированная терапия, комбинированное лечение.

The article presents statistical data of the incidence of osteosarcoma in children, the classification of osteosarcoma, a description of the main localizations, as well as a detailed description of existing treatment protocols, including personalized therapy. Literary data are