

БИОХИМИЯ

© ТИТОВ В.Н., САЛТЫКОВА М.М., 2017

УДК 611-018.26

Титов В.Н.¹, Салтыкова М.М.²

СТРУКТУРНО И ФУНКЦИОНАЛЬНО РАЗНЫЕ ПУЛЫ ЖИРОВОЙ ТКАНИ: ИНСУЛИНЕЗАВИСИМЫЕ ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ, ИНСУЛИНЗАВИСИМЫЕ ПОДКОЖНЫЕ АДИПОЦИТЫ И БУРЫЕ КЛЕТКИ ТЕРМОГЕНЕЗА

¹ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, 121552, Москва;

²Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, 123007, Москва

Согласно филогенетической теории общей патологии, *in vivo* функционируют 3 филогенетически, морфологически и функционально разные пулы жировых клеток. Первый – филогенетически ранний, ограниченный в числе клеток пул висцеральных жировых клеток (ВЖК) сальника и забрюшинной клетчатки. Поздний в филогенезе инсулин регуляторного действия на ВЖК не оказывает. ВЖК депонируют жирные кислоты (ЖК) в форме триглицеридов (ТГ) для обеспечения субстратами энергии реализации 6 биологических функций: биологической функции гомеостаза и трофологии, биологических функций эндоэкологии и адаптации, функции продолжения вида и когнитивной биологической функции. Патология ВЖК при алиментарном переизбытке физиологической пищи формирует метаболический синдром. В реализации механизма обратной связи ВЖК секретируют лептин. Второй – более поздний в филогенезе, потенциально больший по числу клеток пул инсулинзависимых подкожных адипоцитов (ИПА). Потенциально неограниченный по числу ИПА пул предназначен для обеспечения субстратами наработки аденозинтрифосфата всего одной биологической функции – функции локомоции, движения за счет сокращения поперечнополосатых, скелетных миоцитов. Свойством функции жировых клеток является то, что они депонируют ЖК в форме неполярных ТГ в составе липопротеинов при рецепторном эндоцитозе; высвобождают ЖК только в форме неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в межклеточную среду. НЭЖК связывает липидпереносящий белок альбумин. Основная патология ИПА – ожирение при выраженной пролиферации ИПА. Для реализации механизма обратной связи ИПА синтезируют адипонектин. Третий – пул бурых жировых клеток (БЖК), в митохондриях которых разобраны физико-химические процессы окисления и окислительного фосфорилирования. Митохондрии БЖК нарабатывают главным образом калории тепловой энергии. Функционируя у теплокровных животных, БЖК поддерживают постоянную температуру тела, биологическую функцию гомеостаза при зимней спячке (период гибнации) у животных и в первые недели постнатальной жизни у *Homo sapiens*. Три пула жировой ткани формируются из разных предшественников.

Ключевые слова: жировые клетки; висцеральные жировые клетки; инсулинзависимые подкожные адипоциты; бурые жировые клетки; ожирение; метаболический синдром; обзор.

Для цитирования: Титов В.Н., Салтыкова М.М. Структурно и функционально разные пулы жировой ткани: инсулинзависимые висцеральные клетки, инсулинзависимые подкожные адипоциты и бурые клетки термогенеза. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62 (3): 132-139. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-3-132-139>

Titov V.N.¹, Saltykova M.M.²

THE STRUCTURALLY AND FUNCTIONALLY DIFFERENT POOLS OF FAT TISSUE: INSULIN-INDEPENDENT VISCERAL CELLS, INSULIN-DEPENDENT SUBCUTANEOUS ADIPOCYTES AND BROWN CELLS OF THERMOGENESIS

¹The Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia

²The state research center of the Russian Federation-the institute of medical biological problems of the Russian academy of sciences, 123007 Moscow, Russia

Three phylogenetically, morphological and functionally different pools of fatty cells are function in vivo according phylogenetic theory of general pathology. The first one is a phylogenetically early and limited in number of cells pool of visceral fatty cells of omentum and retro-peritoneal cellular tissue. The late in phylogenesis insulin renders no regulatory effect on visceral fatty cells. The visceral fatty cells deposit fatty acids in the form of triglycerides providing with energy substrates implementation of six biological functions: biological function of homeostasis and trophology, biological functions of endoecology and adaptation, function of continuation of species and cognitive biological function. The pathology of visceral fatty cells under alimentary overeating of physiological food develops metabolic syndrome. In the process of implementation of feedback mechanism visceral fatty cells secrete leptin. The second one is a later in phylogenesis, potentially larger in number of cells pool of insulin-dependent subcutaneous adipocytes. This pool, potentially unlimited in number of insulin-dependent subcutaneous adipocytes, is destined to provide with energy substrates produced by adenosine triphosphate only one biological function - a function of locomotion, motion at the expense of contraction of cross-striated skeletal myocytes. The characteristic of function of fatty acids is that they deposit fatty acids in the form of non-polar triglycerides in composition of lipoproteins under receptor endocytosis; release fatty acids

only in form of into intercellular medium. The unesterified fatty acids are bound by lipid-transporting protein albumin. The main pathology of insulin-dependent subcutaneous adipocytes is obesity with expressed proliferation of insulin-dependent subcutaneous adipocytes. The insulin-dependent subcutaneous adipocytes synthesize adiponectin for implementing feedback mechanism. The third one is a pool of brown fatty cells. The physical chemical processes of oxidation and oxidative phosphorylation are uncoupled in mitochondria of these cells. The mitochondria of brown fatty cells mainly produce calories of heat energy. The brown fatty cells, functioning in warm-blooded animals, support constancy of temperature of body, biological function of homeostasis under winter sleep (period of hibernation) in animals and in the first weeks of post-natal life of *Homo sapiens*. Three pools of fatty tissue are developed from different sources.

Key words: *fatty cells; visceral fatty cells; insulin-dependent subcutaneous adipocytes; obesity; metabolic syndrome; review*

For citation: Titov V.N., Saltykova M.M. The structurally and functionally different pools of fat tissue: insulin-independent visceral cells, insulin-dependent subcutaneous adipocytes and brown cells of thermogenesis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (3): 132-139. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-3-132-139>*

For correspondence: Titov V.N., doctor of medical sciences, professor, head of laboratory of clinical biochemistry of lipoproteins. e-mail: vn_titov@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 01.06.2016
Accepted 29.11.2016

Согласно предложенной нами филогенетической теории общей патологии, мы изложили морфологические, функциональные различия двух пулов жировых клеток *in vivo*. Это:

а) филогенетически ранний, ограниченный в числе клеток пул инсулиннезависимых висцеральных жировых клеток (ВЖК) сальника, забрюшинной клетчатки; поздний в филогенезе гуморальный медиатор инсулин регуляторного действия не оказывает;

б) поздний в филогенезе, потенциально больший по числу клеток пул инсулинзависимых подкожных адипоцитов (ИПА) [1]. ВЖК слабо реализуют биологическую функцию пролиферации, однако физиологично увеличивают размеры ВЖК, реализуя биологическую реакцию гипертрофии.

Биологическая реакция пролиферации (деление клеток) в ИПА определена, с одной стороны, индукцией биологической реакции пролиферации избытком экзогенного субстрата (жирных кислот пищи – ЖК) при афизиологичном переадаптации, с другой стороны – величиной пула ИПА, которая ограничена способностью систем организма реализовать *in vivo* биологические функции и биологические реакции при афизиологичном увеличении числа ИПА.

Филогенетически ранний пул независимых от инсулина ВЖК сальника – депо- субстратов, ЖК в форме неполярных триглицеридов (ТГ) предназначен для обеспечения субстратами энергии реализации *in vivo* 6 биологических функций (биологическая функция гомеостаза, трофологии, биологическая функция эндоэкологии, функция адаптации, биологическая функция продолжения вида и когнитивная функция). Филогенетически поздний пул ИПА реализует одну из филогенетически поздних функций – функцию локомоции, движение за счет сокращения поперечнополосатых, скелетных миоцитов [2].

Третий *in vivo* локальный пул бурых жировых клеток. Одновременно *in vivo* функционирует и третий пул жировых клеток, функция которого отличается от таковой пула ВЖК и большего по числу клеток пула ИПА; это не очень большой пул бурых жировых клеток (БЖК) [3]. Как и ВЖК и ИПА, БЖК реализуют *in vivo* биологические функции гомеостаза и адаптации, расходуя депонированные ЖК для продукции тепла с целью оптимального постоянства такого физико-химического, биологического параметра *in vivo*, как температура тела гомойотермных (теплокровных) животных; это относится и к виду *Homo sapiens*. Пул филогенетически ранних БЖК не зависит от регуляторного действия гормона инсулина. Функцию БЖК называют еще несократительным термогенезом.

При физиологичной общности трех пулов жировых клеток *in vivo* функция БЖК отличается от функции «светлых» ВЖК и ИПА. Все жировые клетки непрерывно реализуют три биологические реакции в процессе длительного депонирования ЖК: а) поглощение экзогенных ЖК в форме неполярных ТГ в составе липопротеинов низкой, позже в липопротеинах очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП) путем апоВ-100 и филогенетически более позднего апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза; б) длительное, динамичное депонирование ЖК, главным образом С_{18:1} олеиновой мононасыщенной ЖК (МЖК) и С_{16:0} пальмитиновой насыщенной ЖК (НЖК) в форме малых → больших → опять малых капелек олеиновых и пальмитиновых ТГ в цитоплазме жировых клеток; в) высвобождение ЖК из ВЖК и ИПА в кровотоки и межклеточную среду после гидролиза *in situ* в клетках всех ТГ только в форме полярных, незатерифицированных ЖК (НЭЖК).

Процессы метаболизма проходят только в малых каплях ТГ; при небольшом объеме они имеют большую реакционно-способную поверхность ТГ; капли ТГ покрыты и отделены от цитоплазмы жировых клеток монослоем из фосфатидилхолина (ФХ) и незатерифицированного спирта холестерина (ХС). В плазме крови и межклеточной среде НЭЖК физиологично связывает липидпереносящий белок альбумин. Специфично альбумин связывает 2 молекулы С₁₆ или С₁₈ ЖК, менее неспецифично на поверхности молекулы – еще 2 ЖК. Функциональной особенностью ВЖК, ИПА и БЖК является то, что все они активно (рецепторно) поглощают ЖК в форме ТГ в составе ЛП; освобождают жировые клетки все депонированные ЖК только в форме полярных НЭЖК [4].

Параметры высвобождения НЭЖК из жировых клеток определены двумя факторами: содержанием ХС в полярном монослое на поверхности капелек неполярных ТГ в цитоплазме; чем больше ХС конденсировано между молекулами ФХ, тем менее интенсивно в жировых клетках происходит липолиз (гидролиза) ТГ; физико-химическими свойствами самих ТГ как субстрата для действия позиционноспецифичной, гормонзависимой триглицеролацилгидролазы липазы, а далее ди- и моноацилгидролазы. Чем выше температура плавления позиционных изомеров ТГ, тем более неоптимален субстрат для гидролиза гормонзависимой липазой. Так, температура плавления позиционного изомера ТГ как олеил-олеил-олеат глицерола (ООО) составляет -15 °С, в то время как для иного изомера – пальмитоил-пальмитоил-пальмитат глицерола (ППП) точка плавления равна 49 °С; различие в физико-химическом параметре субстратов составляет более 60 °С. Соответственно этому константа скорости гидролиза

пальмитиновых ТГ и освобождения НЭЖК на порядки ниже по сравнению с гидролизом олеиновых ТГ как ООО [5].

Если депонированные ЖК в ВЖК и ИПА окисляют митохондрии во всех клетках *in vivo* после переноса их альбумином, ЖК, депонированные в БЖК, подвергаются окислению митохондрии *in situ*. При этом митохондрии БЖК не формируют макроэргический аденозинтрифосфат (АТФ), а генерируют эквивалентное количество тепла в форме калории. Оно рассеивается в окружающих тканях, поддерживая оптимальную температуру тела, биологическую функцию гомеостаза. Липолитические гормоны (катехоламины, трийодтиронин, глюкокортикоиды, соматотропный гормон аденогипофиза) интенсивно активируют липолиз в филогенетически разных клетках: в ВЖК, БЖК и ИПА. При этом ингибировать липолиз (гидролиз ТГ) может только инсулин и только в ИПА, но не в ВЖК и БЖК (рис. 1, см. обложку).

Наличие у грызунов локальных пулов бурой жировой ткани ассоциировано с низким содержанием ТГ в ВЖК и ИПА и высокой чувствительностью клеток к инсулину. Инсулинзависимыми *in vivo* являются только скелетные, поперечнополосатые миоциты, синцитий кардиомиоцитов, перипортальные гепатоциты, ИПА и оседлые макрофаги Купфера. Согласно методологическому приему биологической субординации и филогенетической теории общей патологии, новый фактор регуляции метаболизма инсулин логично настраивается над более ранними гуморальными регуляторами *in vivo*, логично с ними взаимодействует, но отменить действие более раннего медиатора более поздний не может. Инсулин не может влиять на регуляторное, липолитическое действие более ранних в филогенезе гормонов.

После установления активной роли БЖК и идентификации специфического фактора транскрипции, фактора роста, который регулирует функцию пула БЖК, возрос интерес к выяснению функциональной роли, биологического значения БЖК, особенностям их функции во взрослом организме, возможному компенсаторному участию БЖК в патогенезе ожирения, частота которого в популяции *Homo sapiens* возрастает повсеместно.

Специфичной патологией ВЖК является метаболический синдром (МС), патология ИПА проявляется в формировании иного патологического состояния – синдрома ожирения. Синдром же резистентности к инсулину (ИР), как и умеренное повышение АД, характерен как для МС, так и для ожирения, патологии как ВЖК, так и ИПА. В то же время компенсаторное повышение гидродинамического давления в дистальном отделе артериального русла при патологии ВЖК и ИПА на этапе инициирования сигнала в барорецепторах паракринного сообщества (ПС) клеток, органах и формирования афферентной сигнализации в сосудодвигательный центр продолговатого мозга реально происходит по-разному.

Повышение частоты ожирения в популяции *Homo sapiens* напоминает эпидемию, метаболическую пандемию, когда эпидемиологически обоснованные методы профилактики результата не приносят. Иногда это побуждает клиницистов без должного основания считать, что применение фармакологических препаратов может быть методом профилактики [6]. С позиций филогенетической теории общей патологии подобные предложения, тем более практические действия, являются полностью необоснованными. Метаболические пандемии вызывают атеросклероз и атероматоз, метаболическая (эссенциальная) артериальная гипертензия, МС, синдром ожирения, синдром ИР и неалкогольная жировая болезнь печени [7].

Ожирение наиболее часто рассматривают как результат дисбаланса между избыточным количеством поглощаемых с пищей субстратов для выработки клетками энергии, в первую очередь экзогенных ЖК; количеством потраченных субстра-

тов (ЖК и ТГ) в условиях низкого расхода энергии, уровня физической активности. У *Homo sapiens* есть биологическое право – потреблять пищу, которую он хочет и сколько хочет, но одновременно есть и биологическая «обязанность» – все съеденное истратить. Не можешь потратить, не ешь.

Патология ВЖК и клинически значимая картина МС в большей мере обусловлены феноменом переадресации физиологичной по всем параметрам пищи (избыточная индукция субстратом) при физиологичном уровне физической активности.

Одновременно ожирение как патологию ИПА в равной мере определяют как избыточное количество не в полной мере физиологичной пищи и явно сниженный уровень физической активности. В течение многих лет ко всем пулам жировых клеток относились как к единой ткани с функцией депонирования ЖК для окисления их в митохондриях с целью синтеза макроэргического АТФ. В физиологичных условиях пул ВЖК с ранних ступеней филогенеза реализовал три физиологичные реакции: активированное, активное поглощение клетками ЖК в форме ТГ в составе ЛПНП и ЛПОНП; активное депонирование ЖК в форме капель неполярных ТГ; высвобождение ЖК в межклеточную среду в форме только полярных НЭЖК.

На ранних ступенях филогенеза для реализации функциональной активности ВЖК на втором уровне регуляции метаболизма, уровне ПС клеток и органов для реализации трех биологических реакций необходимо большее число гуморальных медиаторов. Когда афизиологично перегруженные ТГ клетки ВЖК вынужденно формируют афизиологичную, компенсаторную биологическую реакцию стресса эндоплазматического ретикулума, ВЖК к большому числу физиологичных гуморальных медиаторов добавляют еще и гуморальный медиатор обратной связи – лептин. Это филогенетически поздний, гуморальный медиатор ВЖК ↔ нейросекреторные ядра гипоталамуса головного мозга [8].

Гуморальный медиатор лептин «старается», взаимодействуя с рецепторами ядер гипоталамической области мозга, понизить количество депонируемых в ВЖК жирных кислот, ТГ путем ингибирования чувства голода. Лептин стремится уменьшить индукцию субстратом, количество ТГ, которое поступает с пищей. Если действие лептина остается без ответа и чувство голода ингибировать не удастся, к секретуемым ВЖК гуморальным медиаторам и лептину присоединяется секреция комплекса провоспалительных медиаторов биологической реакции апоптоза в геноме запрограммированной гибели клеток.

Дифференцированные в филогенезе клетки жировой ткани являются производными рыхлой соединительной ткани (РСТ), поэтому формирование ими биологической реакции воспаления является филогенетически более ранней функцией, реализацией биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления. Важно понять, что в ответ на усиленную индукцию даже физиологичными ЖК организм по большому счету отвечает гибелью ВЖК; это происходит по типу запрограммированной в геноме биологической реакции апоптоза.

Столь большое количество секретуемых ВЖК гуморальных медиаторов дало авторам основание сравнивать функцию ВЖК и ИПА с эндокринными, эпителиальными клетками желез внутренней секреции [10]. Все гуморальные медиаторы ВЖК и ИПА действуют только локально, на уровне (в пределах) ПС клеток; к гормональной регуляции медиаторы, кроме секреции лептина ВЖК и адипонектина ИПА, отношения не имеют.

В то же время, согласно филогенетической теории общей патологии, независимо от гибели клеток по типу апоптоза или некроза в ответ на замусоривание межклеточной среды эндогенными флогенами – тельцами апоптоза организм

генерализованно формирует биологическую реакцию воспаления. Она длительно нарушает *in vivo* функциональную активность органов и систем, блокируя реализацию биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция (М↔м) на уровне эндотелийзависимой вазодилатации в ПС клеток.

При афизиологичной перегрузке субстратами (ЖК и ТГ) ВЖК формируют стресс эндоплазматического ретикулума и погибают по типу апоптоза. Это происходит и когда они перегружены физиологичными позиционными изомерами ТГ – ООО. В популяциях средиземноморских стран частота атеросклероза и атероматоза является реально низкой, в то время как частота МС сопоставима с аналогичным показателем в других странах Европы. В то же время БЖК реализуют и специфичную активность: специфичную, биологическую и физико-химическую реакции термогенеза.

Эту функцию осуществляют только БЖК; способны ли ВЖК и ИПА хотя бы в малой мере реализовать биологическую реакцию термогенеза, и имеет ли это какое-либо отношение к формированию МС как патологии ВЖК и к синдрому ожирения как патологии ИПА, предстоит еще выяснить. БЖК формируют отдельно расположенные *in vivo* локальные участки жировой ткани. В раннем постнатальном периоде бурая жировая ткань, реализуя биологическую реакцию термогенеза, предотвращает переохлаждение новорожденных у млекопитающих и *Homo sapiens* на протяжении первых недель постнатального периода [11]. Продолжаются дебаты относительно функции БЖК у взрослых: осуществляют ли они биологическую реакцию термогенеза или подвержены физиологичной инволюции. Применение метода позитронной эмиссионной томографии с [¹⁸F]-флуоридезоксиглюкозой параллельно с компьютерной томографией выявило и у взрослых наличие локальных очагов бурой жировой ткани [12]. Содержание ее меняется с возрастом, зависит от ожирения; к тому же активность термогенеза в БЖК определяют и факторы внешней среды, температура окружающей среды и осо-

бенности климата [13]. Реальность участия БЖК в становлении патологии ИПА, формировании синдрома ожирения подлежит более пристальной оценке.

Относительно активности БЖК, поглощения ими кислорода и регуляции активности термогенеза роль БЖК в повышении температуры тела предстоит еще выяснить, хотя не исключено, что процесс термогенеза в БЖК может быть и снижен, формируя негативный баланс тепловой энергии. Наличие индуцибельных белых адипоцитов с функцией термогенеза, «бежевых» адипоцитов еще потребует пристального внимания.

Бурые адипоциты и особенности функции жировых клеток in vivo. БЖК доминируют в бурой жировой ткани (см. таблицу). Изначально можно полагать, что БЖК были равномерно распределены между белыми ИПА. В цитоплазме они содержат ЖК в мелких и крупных каплях ТГ; в то же время светлые и бурые жировые клетки различаются как морфологически, так и функционально.

В цитоплазме белые жировые клетки наиболее часто формируют одну большую каплю ТГ и имеют небольшое число митохондрий. В противоположность этому БЖК имеют несколько очагов формирования капель ТГ; большее число митохондрий, которые содержат; много цитохромов бурого цвета и высокую экспрессию «разобщающего протеина», термогенина, который сосредоточен на внутренней мембране митохондрий. Наиболее изученным гуморальным медиатором, который регулирует специфичную функцию БЖК и активность биологической реакции термогенеза, является разобщающий протеин-1 (РП-1), термогенин. Митохондрии в большинстве клеток продуцируют АТФ при действии АТФ-синтазы, используя формирование ею высокого градиента протонов (H⁺) по обе стороны внутренней мембраны клеточных органелл. РП-1 уменьшает градиент протонов, разобщает физико-химические реакции дыхательных цепей и фосфорилирования, активируя реакцию термогенеза.

Сопоставление функциональных и регуляторных свойств трех пулов жировой ткани *in vivo*

Биологические функции	ВЖК	ИПА	БЖК
	депо субстратов энергии, обеспечение всех функций <i>in vivo</i>	депо субстратов энергии, обеспечение одной функции локомоции	рассеяние энергии для поддержания температуры тела (термогенез)
Локализация	Сальник, забрюшинное пространство	Подкожная клетчатка	Область над ключицей, вокруг позвоночника, в области шеи
Относительное количество, %	15–17	80	1–3 (у новорожденных 200–300 г)
Размеры клеток	Крупные	Мелкие	Мелкие
Предшественники клеток	Не экспрессирующие <i>Muf5</i> стволовые клетки мезодермы (<i>Muf5</i> -)	Не экспрессирующие <i>Muf5</i> стволовые клетки мезодермы (<i>Muf5</i> -)	<i>Muf5</i> – экспрессирующие стволовые клетки мезодермы (<i>Muf5</i> +)
Иннервация клеток	Высокая	Низкая	Высокая
Васкуляризация клеток	Высокая	Низкая	Высокая
Активаторы липолиза	Глюкокортикоиды, гормон роста, триiodтиронин, натрийуретические пептиды	Адреналин	Норадреналин
Секреция медиаторов на уровне организма	Лептин	Адипонектин	VEGF-A, ИЛ-6
Секреция адипокинов (уровень ПС клеток)	Ростзависимый онкогенный фактор, ИЛ-7, тканевой ингибитор металлопротеиназ (TIMP-) ангиотензиноген; ИЛ-6, FGF-21, ФНО-α, резистин	ФНО-α, резистин	При действии холода Т3, VEGF-A, IGF-1, ИЛ-6, ИЛ-1α ангиотензиноген; FGF-21
Рецепторы к гормонам	Глюкокортикоиды, андрогены	Инсулин, эстрогены	Инсулин, тиреоидные гормоны
Адренорецепторы	β3	α2	β2, β3
Патология пула клеток	МС	Ожирение	
Пролиферация	Низкая	Высокая	Высокая при охлаждении
Гипертрофия	Высокая	Низкая	Низкая

Термогенин (РР-1) локализован на внутренней мембране митохондрий БЖК; это основной гуморальный медиатор реакции термогенеза. Медиатор регулирует продукцию тепла в БЖК у новорожденных в течение первых недель постнатального периода. Он регулирует образование тепла и у тех видов млекопитающих, которые впадают в зимнюю спячку, в период биологической гибернации. При увеличении проницаемости внутренней мембраны митохондрий, которую инициирует термогенин, протоны, перенесенные в межмембранное, реакционно активное пространство, покидают его, возвращаясь в матрикс. Образование энергии в форме тепла, биологическую реакцию термогенеза РР-1 инициирует только в БЖК. Термогенин на кристах митохондрий разобщает физико-химические реакции клеточного дыхания (окисления) и окислительного фосфорилирования. В других тканях находят и иные термогенины. Полагают, что РР-1 задействован и в формировании активных форм кислорода (АФК), избыток которых в ПС клеток проявляет афизиологичное действие.

Изученным фактором, который стимулирует активность БЖК в жировой ткани, является норадреналин. Гуморальный, гидрофильный медиатор синапсов вегетативной, симпатической нервной системы оказывает регуляторное действие, связываясь с β_3 -адренорецепторами на клеточной мембране БЖК. Далее норадреналин повышает функциональную активность БЖК, усиливает реализацию биологической реакции гипертрофии ВЖК, пролиферацию БЖК и образование «бежевых» жировых клеток из белых ИПА.

При связывании гормона с рецептором на плазматической мембране БЖК в цитоплазме клеток возрастает активность аденилатциклазы; в цитоплазме БЖК повышается содержание циклического аденозинмонофосфата (ц-АМФ). Далее при увеличении активности протеинкиназы А ц-АМФ в роли внутриклеточного медиатора активирует в БЖК гормонзависимую липазу (триглицеролгидролазу), ди- и моноацилгидролазу. В результате происходит гидролиз ТГ с освобождением трех ЖК в форме полярных НЭЖК и полярного трехатомного спирта глицерина. В митохондриях термогенин активирует окисление олеиновой МЖК, пальмитиновой НЖК с образованием калорий тепла. Регуляторное действие РР-1 смещает экспрессию генов в геноме митохондрий в сторону образования не макроэргического АТФ, а энергии в форме тепла [14].

Активность БЖК повышена в тех случаях, когда *in vivo* для сохранения биологической функции гомеостаза необходимо повысить образование тепла. Это происходит при охлаждении, активации термогенеза без озноба; при пробуждении видов животных от зимней спячки, а также у новорожденных животных и человека. Если БЖК у человека имеют меньшее функциональное значение, бурая жировая ткань все-таки является активной и реализует термогенез; он повышается после каждого приема пищи, при интенсивных сокращениях скелетных миоцитов, сократительном термогенезе. Это позволяет понять, почему некоторые люди не полнеют, даже если потребляют большее, чем физиологичное, количество пищи.

У пациентов с синдромом ожирения бурая жировая ткань развита менее выраженно; часто она просто отсутствует. Физиологично БЖК по сравнению с ВЖК имеют более высокий уровень кровоснабжения, лучшую васкуляризацию, содержат большее число митохондрий и цитохромов, в том числе цитохрома С. Несмотря на это, образование АТФ в митохондриях БЖК повышено лишь незначительно. БЖК при термогенезе активно окисляют как ЖК, так и глюкозу.

В БЖК в отличие от ВЖК и ИПА окисление и окислительное фосфорилирование не являются сопряженными реакциями; на это указывает слабая реакция с 2,4-динитрофенолом,

а также слабое регуляторное действие индукции аденозиндифосфатом (АДФ). При условиях преобладания в митохондриях реакций окисления над окислительным фосфорилированием образуются калории тепла и лишь немного макроэргического АТФ. С позиций хемиосмотической теории П. Митчелла высокий градиент протонов, который формируется на внутренней мембране митохондрий при образовании АТФ, при термогенезе выражен в меньшей мере.

Бежевые адипоциты (похожие на бурые) рассматривают как переходные формы между белыми жировыми клетками ВЖК и ИПА, которые продуцируют только АТФ, и БЖК, которые начинают реализовывать биологическую реакцию термогенеза. Бежевые адипоциты содержат меньше РР-1, формируют биологическую реакцию компенсации *in vivo*. БЖК и бежевые адипоциты имеют разное происхождение; первые формируются из клеток мезодермы, и это экспрессируют гены *Myf5* и *Pah7*. Происхождение бежевых жировых клеток среди ИПА в подкожной клетчатке находится в стадии обсуждения; более вероятно, родственниками бежевых клеток являются белые ИПА [15]. Однако многие придерживаются мнения, что они образуются из физиологичных предшественников [16].

При определении глобального профиля генов *in vitro* выделены два предшественника отдельно для белых и бежевых жировых клеток [17] (рис. 2, см. обложку). Бежевые адипоциты экспрессируют на клеточной мембране CD137-транслоказу для ЖК и только жировые клетки, которые дифференцировались из бежевых предшественников, могут превращаться в БЖК. В белых клетках эпидидимальной жировой клетчатки, которую относят к висцеральному пулу сальника, предшественники бежевых адипоцитов могут дифференцироваться и из белых ВЖК. Плюрипотентные предшественники, стромальные клетки экспрессируют общий маркер, которым является CD34-транслоказа ЖК. Регулируют адипогенез и альфа-рецепторы, активируемые пролифератором пероксином (РАПП- α), и РАПП- γ , которые располагаются на мембране ядра. РАПП вовлечен в процессы дифференцировки как белых ВЖК и ИПА, так и БЖК в жировой ткани наравне с большим цинксодержащим фактором транскрипции.

Свойства БЖК, которые превращают ТГ в CO_2 и H_2O , уменьшают содержание ТГ в жировых клетках и рассеивают тепловую энергию с поверхности тела, можно использовать с целью компенсации тех афизиологичных процессов, которые происходят при ожирении. У грызунов бурая жировая ткань располагается в области лопаток, почек и по ходу брюшной артерии. У новорожденных детей, как и у грызунов, БЖК локализованы между лопатками, в области почек; эта ткань с возрастом медленно подвергается инволюции [18]. Бурый цвет жировым клеткам придает большое количество митохондрий, которые к тому же содержат много цитохромов. Окраску последним придают ионы Fe^{2+} и Fe^{3+} ; они имеют бурый цвет.

Предшественники белых, бежевых и бурых жировых клеток. Большую часть РР-1 митохондрии содержат в неактивной форме. Активация наступает, когда транспортеры переносят C_{16} и C_{18} ЖК через наружную и внутреннюю мембраны митохондрий. Бурая жировая ткань имеет хорошее кровоснабжение, плотную сеть артериол мышечного типа; кровоток в артериолах регулируют ПС и симпатическая нервная система. Это происходит путем синтеза в синапсах симпатических нервных волокон филогенетически раннего, гуморального медиатора норадреналина при его связывании с β_3 на плазматической мембране БЖК.

Активация БЖК симпатической нервной системой состоит в экспрессии генов термогенеза, включая ферментные системы активации липолиза, освобождения ЖК из эфирной связи с глицерином, образование НЭЖК; активацию реакции ЖК с коэнзимом-А и наработку митохондриями калорий теп-

ла при действии РР-1 [19]. Фактором регуляции термогенеза у грызунов является и прием пищи, индукция субстратом. Можно ли пытаться использовать эту зависимость в профилактике синдрома ожирения у человека? Вероятно, да, однако у *Homo sapiens* физиологичная зависимость выражена в существенно меньшей мере по сравнению с грызунами.

Кластеры способных к термогенезу «бежевых» адипоцитов можно выявить в пуле БЖК при выдерживании животных на холоде или при модификации экспрессии генов. Возможно ли генетическое превращение *in vivo* белых ВЖК и ИПА в бежевые жировые клетки и далее в БЖК, окончательно не решено. Однако в процессе реализации биологической реакции адаптации можно превратить изначально белые ВЖК и ИПА в бежевые жировые клетки [20]. Длительное введение агонистов РАПП- α и РАПП- γ тиазолидиндионов разным видам животных активирует реакции «побурения», превращения в бежевые части исходно белых ИПА [21]. Возможно, это способ регуляции не только потери тепловой энергии, но и снижения запасенных в жировых клетках ТГ.

Можно ли рассматривать превращение белых ИПА в бежевые жировые клетки как проявление биологической реакции адаптации в условиях депонирования в жировых клетках избытка ЖК в форме ТГ? Это предстоит еще выяснить [22]. Процесс побурения белых ИПА регулирует *in vivo* активность секреции гуморальных медиаторов, гормонов, а также действия факторов внешней среды, включая хроническое охлаждение; усиление физической активности и контроль поглощенных и запасенных субстратов в биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии [23].

Охлаждение организма (понижение температуры в тканях) воспринимают терморецепторы; они на третьем уровне регуляции метаболизма в организме передают сигнализацию по пути афферентные волокна \rightarrow нейросекреторные ядра гипоталамической области мозга \rightarrow эфферентные волокна симпатической нервной системы \rightarrow синапсы БЖК. Общепринято, что синапсы симпатических нервных волокон на границе со всеми жировыми клетками заменяют электрический сигнал на гуморальный.

Клетки прокальцитонина (РСТ) воспринимают только филогенетически раннее действие гидрофильных, гуморальных медиаторов. Результатом этого является цепь биохимических реакций, которые превращают белые ИПА в бежевые и активируют биологические реакции термогенеза. Показано, что в формировании бежевых клеток из ИПА в жировой ткани увеличивается содержание эозинофилов, повышается содержание ИЛ-2 (цитокин-4/13) и активирована функция оседлых макрофагов. Вероятно, они активно задействованы в регуляции превращений ИПА в бежевые клетки; последние готовы активировать биологическую реакцию термогенеза.

Привлеченные в область низкой температуры, вероятно, действием хемиаттрактантов, эозинофилы гематогенного происхождения продуцируют провоспалительные цитокины. Это происходит при формировании *in vivo* биологической реакции адаптации к длительному воздействию низкой температуры окружающей среды и на уровне организма [24]. В плане изменения фенотипа жировых клеток важно обратить внимание на биологические функции эозинофилов.

Повышение физической активности, мышечного сокращения скелетных миоцитов активирует побурение ИПА, формирование бежевых клеток и усиливает рассеяние тепловой энергии. Можно полагать, что формирование бежевых ИПА происходит *in vivo* при активации окисления в митохондриях как ЖК, так и ацетил-КоА, образованного из глюкозы, пирувата [25]. Гуморальные медиаторы, лиганды для РАПП- α на мембране ядра клеток, которые выделяют скелетные миоциты в условиях интенсивного сокращения, стимулируют все зависимые биохимические реакции, включая биогенез

митохондрий и экспрессию иных гуморальных медиаторов и метаболизм липидов в ядрах гипоталамуса [26].

Агонисты РАПП- α на мембране ядра клеток экспрессируют синтез гуморального медиатора, содержащего фибронектин; он, полагает, формирует и секретирует иризин. Мнения о действии этого гуморального медиатора противоречивы; иризин в условиях физической нагрузки выделяют миоциты мышечной и человеческой. Он реально инициирует побурение белых ИПА, оказывает позитивное действие на метаболизм ЖК и глюкозы в условиях развитого синдрома ожирения. ИЛ-6 – провоспалительный цитокин (миокин) продуцируют скелетные миоциты при высоком уровне физической активности; он может быть задействован в формировании бежевых жировых клеток из белых ИПА [27]. Во всех случаях высокий уровень сокращения скелетных миоцитов сопровождается активным процессом термогенеза.

Воздействие факторов внешней среды (охлаждение тела, индукция избыточным количеством субстрата – пищи) также стимулирует образование бежевых ИПА. Это регулируется на уровне организма путем действия гипоталамического фактора. Этот фактор локально в БЖК стимулирует секрецию медиатора симпатической нервной системы, возможно, и в белых ИПА, активирует термогенез, реализуя биологическую функцию гомеостаза. При необходимости этот фактор уменьшает количество ЖК в клетках, активируя термогенез и рассеивая тепловую энергию. Полагают, что постоянная, генетически запрограммированная гиперэкспрессия гипоталамического нейротропного фактора пропорционально индукции субстратом активирует термогенез в БЖК, формируя фенотип худых людей [28].

Много гуморальных медиаторов секретируют клетки БЖК и бежевые клетки ИПА. Они включают фактор роста фибробластов; желудочковый и предсердный натрийуретические пептиды (НУП) [29]; костный морфогенетический фактор. Все они, вероятно, с разными целями, но по единому алгоритму активируют термогенез в клетках БЖК при усилении функции скелетных миоцитов [30].

Повышение функции БЖК, увеличение термогенеза и рассеяние тепловой энергии с поверхности тела, по сути, способствуют уменьшению содержания ЖК ТГ в жировых депо *in vivo*; однако можно ли это использовать как средство профилактики синдрома ожирения, неясно. Длительное повышение биологической реакции термогенеза действительно понижает содержание ТГ и глюкозы в сыворотке крови пациентов с избыточной массой тела [31]. У мышей при длительном пребывании на холоде формируется более высокий клиренс ТГ за счет активного поглощения ИПА олеиновых и пальмитиновых ЛПОНП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза со всеми переносимыми ими ЖК.

Этот процесс зависит от повышения активности липолиза в БЖК; формирования пула НЭЖК в цитоплазме и активности CD36-транслоказы ЖК в рафтах плазматической мембраны БЖК. Длительное пребывание в помещении при низкой температуре и выраженная, компенсаторная активация биологической реакции термогенеза уменьшают гиперлипотеинемии (ГЛП) и выраженность синдрома ИР [15]. Активация термогенеза в БЖК *in vivo* может увеличить расход *in vivo*, оптимизировать регуляцию метаболизма как ЖК, так и глюкозы.

Экспериментальные доказательства биологического действия бурой жировой ткани и оптимизация метаболизма инициировали поиски генетических моделей животных и попытки трансплантации БЖК в эксперименте [32]. Трансплантация БЖК в висцеральные полости *in vivo* улучшает толерантность мышечной к глюкозе, повышает чувствительность к инсулину, понижает массу тела и уменьшает процентное содержание жировой ткани *in vivo*. Трансплантация бурой

жировой ткани компенсирует формирование синдрома ИР при переядании физиологичной по всем параметрам пищи. Вторым методом регуляции метаболизма ЖК и глюкозы *in vivo* может стать инициация превращения части белых ИПА в бежевые клетки, усиление биологической реакции термогенеза и утилизации части ТГ в форме энергии, калорий тепла.

Активаторы пролиферации БЖК, РАПП- α и РАПП- γ создают условия для действия фармпрепаратов типа глитазонов, а, возможно, и подобных по действию нативных гуморальных медиаторов БЖК, о которых мы еще мало знаем [33]. Возможно, эти медиаторы, используя механизмы обратной связи, активируют термогенез в форме биологической реакции компенсации при реализации биологической функции адаптации с целью оптимизации (предотвращения) усиленной индукции субстратом, пищей при ее переядании, предотвращая формирование состояния стресса эндоплазматического ретикула [34, 35].

У новорожденных детей морфологически БЖК не отличаются от таковых у грызунов. БЖК подключичных пулов взрослого человека экспрессируют много факторов транскрипции, которые формируют превращение белых ИПА в бежевые жировые клетки. В противоположность этому БЖК взрослых секретируют гуморальные факторы, которые свойственны ИПА взрослых [36]. Клонированные стромальные клетки из БЖК, более вероятно, образовались из пула белых ИПА. Полагают, что образование БЖК происходит из белых ИПА в процессе превращения их в бурые (бежевые) клеток. Эти превращения вызваны теми нарушениями метаболизма ЖК, которые происходят *in vivo* в условиях длительного физиологического состояния адренергического стресса [37, 38].

Пребывание ежедневно в течение 2 ч в помещении с температурой 17°C на протяжении 6 нед повышает активность БЖК, активирует наработку и рассеяние тепловой энергии при умеренном понижении массы тела [39]. Длительное пребывание на холоде в течение 5–8 ч увеличивает рассеяние тепловой энергии, образованной в жировой ткани на 15–20% у пациентов (добровольцев), которые имеют позитивный ответ на холод. Содержание глюкозы при этом увеличивается на 30%, концентрация НЭЖК возрастает на 70%; это и есть субстраты для усиления наработки и рассеяния тепловой энергии. Потребность тканей в глюкозе при пребывании пациентов на холоде достоверно возрастает [40].

У пациентов с синдромом ИР пребывание на холоде в течение 10 дней повышает чувствительность к инсулину более чем на 40%. Поперечнополосатые, инсулинзависимые скелетные миоциты после длительного пребывания на холоде усиливают выставление на плазматическую мембрану дополнительного количества инсулинзависимых глюкозных транспортеров GLUT4 [41].

Существуют ли биологические основания рассматривать превращение белых ИПА в бежевые и далее в БЖК, реализацию биологической реакции термогенеза как способ противостоять *in vivo* агрессивному влиянию внешней среды, фактору переядания физиологичной по всем параметрам пищи, кроме ее количества? Можно ли столь непростым биологическим и физико-химическим методом компенсировать последствия избыточного (в несколько раз больше физиологического) содержания в пище пальмитиновой НЖК [42]? Сформированные на уровне организма механизмы обратной связи – секреция ВЖК гуморальных медиаторов лептина, ИПА адипонектина [43], ингибирование ими в ядрах гипоталамической области мозга чувства голода – в филогенезе эффективной системой так и не стали [44] (рис. 3, см. обложку).

Однако во всех наблюдениях активация разными способами несократительного мышечного термогенеза может происходить, мы полагаем, при ограничении индукции субстратом, уменьшении количества поедаемой пищи по древнему ки-

тайскому методу – «маленькая тарелка», при доминировании диеты святого Петра так, как это написано в Библии. Самым же важным, на наш взгляд, является включение в комплекс профилактических мероприятий когнитивной биологической функции, функции интеллекта. Согласно филогенетической теории общей патологии в филогенезе эта функция призвана приводить в соответствие все несогласованности регуляции метаболизма, становление которых происходило отдельно на трех уровнях относительного биологического совершенства: на аутокринном, уровне паракринных сообществ клеток, органов и систем органов и в организме. Худеть надо начинать с головы, с твердого внутреннего императивного желания похудеть; это всегда неприятно и всегда нелегко, однако *tertium non datum* (третьего не дано).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 6–8, 10–43 см. REFERENCES)

1. Титов В.Н. Становление в филогенезе биологической функции питания. Функциональное различие висцеральных жировых клеток и подкожных адипоцитов. *Вопросы питания*. 2015; 84 (1): 15–24.
2. Титов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз*. М.: ИНФРА-М; 2014.
3. Медведев Л.Н., Елсукова Е.И. *Буря жировая ткань: молекулярно-клеточные основы регулируемого термогенеза*. Красноярск: Амальгама; 2002.
4. Титов В.Н., Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А. *Жирные кислоты, триглицериды, гипертриглицеридемия, гипергликемия и инсулин*. М.: ИНФРА-М; 2016.
5. Лисицын Д.М., Разумовский С.Д., Тишенин М.А., Титов В.Н. Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2004; 138 (11): 517–9.
9. Солнцева А.В., Сукало А.В. Ожирение у детей. Вопросы этиологии и патогенеза. *Здравоохранение*. 2002; (1): 6–9.
44. Титов В.Н. Биологическая функция трофологии, биологические реакции экзо- и эндотрофии, патогенез метаболического синдрома, лептин и адипонектин (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59 (6): 27–38.

REFERENCES

1. Titov V.N. Formation in the phylogeny of the biological function of nutrition. The functional difference between visceral fat cells and subcutaneous adipocytes. *Voprosy pitaniya*. 2015; 84 (1): 15–24. (in Russian)
2. Titov V.N. *Phylogenetic Theory of General Pathology. The Pathogenesis of the Diseases of Civilization. Atherosclerosis [Filogeneticheskaya teoriya obshchey patologii. Patogenez bolezney tsivilizatsii. Ateroskleroz]*. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
3. Medvedev L.N., Elsukova E.I. *Brown Adipose Tissue: Molecular and Cellular Bases of Regulated Thermogenesis [Buraya zhirovaya tkan': molekulyarno-kletochnye osnovy reguliruemogo termogeneza]*. Krasnoyarsk: Amal'gamma; 2002. (in Russian)
4. Titov V.N., Rozhkova T.A., Amelyushkina V.A. *Fatty Acids, Triglycerides, Hypertriglyceridemia, Hyperglycemia, and Insulin (Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, Treatment Foundations) [Zhirnyye kisloty, triglitseridy, gipertriglitseridemiya, giperqlikemiya i insulin]*. Moscow: INFRA-M; 2016. (in Russian)
5. Lisitsyn D.M., Razumovskiy S.D., Tishenin M.A., Titov V.N. Kinetic parameters of individual ozone oxidation of fatty acids. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2004; 138 (11): 517–9. (in Russian)
6. Apovian C.M., Aronne L.J., Bessesen D.H., McDonnell M.E., Murad M.H., Pagotto U. et al. Pharmacological management of obesity:

- an endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100 (2): 342–62.
7. Singh D.P., Khare P., Zhu J., Kondepudi K.K., Singh J., Baboota R.K. et al. A novel probiotic-based preventive approach against high-fat diet-induced adiposity, nonalcoholic fatty liver and gut derangement in mice. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2016; 40 (3): 487–96.
 8. Singh P., Sharma P., Sahakyan K.R., Davison D.E., Sert-Kunoyoshi F.H., Romero-Corral A. et al. Differential effects of leptin on adiponectin expression with weight gain versus obesity. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2016; 40 (2): 266–74.
 9. Solntseva A.V., Sukalo A.V. Childhood obesity. Questions of etiology and pathogenesis. *Zdravookhraneniye*. 2002; (1): 6–9. (in Russian)
 10. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89(6): 2548–56.
 11. Harms M., Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat. Med.* 2013; 19 (10): 1252–63.
 12. van Marken Lichner W.D., Vanhomerig J.W., Smulders N.M., Drossaerts J.M., Kemerink G.J., Bouvy N.D. et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (15): 1500–8.
 13. Virtanen K.A., Lidell M.E., Orava J., Heglind M., Westergren R., Niemi T. et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (15): 1518–25.
 14. Cannon B., Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol. Rev.* 2004; 84 (1): 277–359.
 15. Wang Q.A., Tao C., Gupta R.K., Scherer P.E. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nat. Med.* 2013; 19 (10): 1338–44.
 16. Wu J., Bostrom P., Sparks L.M., Ye L., Choi J.H., Giang A.H. et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012; 150 (2): 366–76.
 17. Lee Y.H., Petkova A.P., Mottillo E.P., Granneman J.G. In vivo identification of bipotential adipocyte progenitors recruited by β 3-adrenoceptor activation and high-fat feeding. *Cell Metab.* 2012; 15 (4): 480–91.
 18. Lidell M.E., Betz M.J., Dahlqvist Leinhard O., Heglind M., Elander L., Slawik M. et al. Evidence for two types of brown adipose tissue in humans. *Nat. Med.* 2013; 19 (5): 631–4.
 19. Townsend K.L., Tseng Y.H. Brown fat fuel utilization and thermogenesis. *Trends Endocrinol. Metab.* 2014; 25 (4): 168–77.
 20. Barteld A., Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014; 10 (1): 24–36.
 21. Petrovic N., Walden T.B., Shabalina I.G., Timmons J.A., Cannon B., Nedergaard J. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *J. Biol. Chem.* 2010; 285 (10): 7153–64.
 22. Sidossis L., Kajimura S. Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis. *J. Clin. Invest.* 2015; 125 (2): 478–86.
 23. Morrison S.F., Madden C.J., Tupone D. Central control of brown adipose tissue thermogenesis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2012; 3 (5): pii: 00005.
 24. Rao R.R., Long J.Z., White J.P., Svensson K.J., Lou J., Lokurkar I. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell*. 2014; 157 (6): 1279–91.
 25. Bostrom P., Wu J., Jedrychowski M.P., Korde A., Ye L., Lo J.C. et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012; 481 (7382): 463–8.
 26. de Moura R.F., Nascimento L.F., Ignacio-Souza L.M., Morari J., Razolli D.S., Solon C. et al. Hypothalamic stearoyl-CoA desaturase-2 (SCD2) controls whole-body energy expenditure. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2016; 40 (3): 471–8.
 27. Knudsen J.C., Murholm M., Carey A.L., Biensø R.S., Basse A.L., Allen T.L. et al. Role of IL-6 in exercise training- and cold-induced UCP1 expression in subcutaneous white adipose tissue. *PLoS One*. 2014; 9 (1): e84910.
 28. Cao L., Choi E.Y., Liu X., Martin A., Wang C., Xu X. et al. White to brown fat phenotypic switch induced by genetic and environmental activation of a hypothalamic-adipocyte axis. *Cell Metab.* 2011; 14 (3): 324–38.
 29. Bordicchia M., Liu D., Amri E.Z., Ailhaud G., Dessi-Fulgheri P., Zhang C. et al. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (3): 1022–36.
 30. Schultz T.J., Huang T.L., Tran T.T., Zhang H., Townsend K.L., Shadrach J.L. et al. Identification of inducible brown adipocyte progenitors residing in skeletal muscle and white fat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011; 108 (1): 143–8.
 31. Bartelt A., Bruns O.T., Reimer R., Hohenberg H., Itrich H., Peldschus K. et al. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nat. Med.* 2011; 17 (2): 200–5.
 32. Stanford K.I., Middelbeek R.J., Townsend K.L., An D., Nygaard E.B., Hitchcox K.M. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity. *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (1): 215–23.
 33. Puigserver P., Middelbeek R.J., Wu Z., Park C.W., Graves R., Wright M. et al. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*. 1998; 92 (6): 829–39.
 34. Uldry M., Yang W., St-Pierre J., Lin J., Seale P., Spiegelman B.M. Complementary action of the PGC-1 coactivators in mitochondrial biogenesis and brown fat differentiation. *Cell Metab.* 2006; 3 (5): 333–41.
 35. Virtanen K.A., Lidell M.E., Orava J., Heglind M., Westergren R., Niemi T. et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (15): 1518–25.
 36. Cypess A.M., White A.P., Vernochet C., Schulz T.J., Xue R., Sass C.A. et al. Anatomical localization, gene expression profiling and functional characterization of adult human neck brown fat. *Nat. Med.* 2013; 19 (5): 635–9.
 37. Sidosis L.S., Porter C., Saraf M.K., Børsheim E., Radhakrishnan R.S., Chao T. et al. Browning of Subcutaneous White Adipose Tissue in Humans after Severe Adrenergic Stress. *Cell Metab.* 2015; 22 (2): 219–27.
 38. Ouellet V., Labbe S.M., Blondin D.P., 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 (2): 545–52.
 39. Yoneshiro T., Aita S., Kayahara T., Kameya T., Kawai Y., Iwanaga T. et al. Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (8): 3404–8.
 40. Chondronikova M., Volpi E., Børsheim E., Porter C., Annamalai P., Enerbäck S. et al. Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans. *Diabetes*. 2014; 63 (12): 4089–99.
 41. Hannsen M.J., Hoeks J., Schrauwen P. Involvement of UCP3 in mild uncoupling and lipotoxicity. *Exp. Gerontol.* 2006; 41 (7): 658–62.
 42. Sinasac D.S., Riordan J.D., Spiezio S.H., Yandell B.S., Croniger C.M., Nadeau J.H. Genetic control of obesity, glucose homeostasis, dyslipidemia and fatty liver in a mouse model of diet-induced metabolic syndrome. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2016; 40 (2): 346–55.
 43. Nakata M., Yamamoto S., Okada T., Gantulga D., Okano H., Ozawa K. et al. IL-10 gene transfer upregulates arcuate POMC and ameliorates hyperphagia, obesity and diabetes by substituting for leptin. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2016; 40 (3): 425–33.
 44. Titov V.N. The biological function of trophic ecology, biological reactions of exo and endo trophy, the pathogenesis of the metabolic syndrome, leptin and adiponectin (lecture). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 59 (6): 27–38. (in Russian)