

УДК 616-056.25-073.756.3

Н.И. Волкова, М.И. Поркшеян, А.Н. Гюльмагомедова

БУРАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ У ВЗРОСЛЫХ: СОГЛАСИТЕЛЬНОЕ МНЕНИЕ И РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ БУДУЩИХ ЭСКПЕРИМЕНТОВ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра внутренних болезней № 3,*

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: dim3.rostgmu@gmail.com

С 25 по 26 февраля 2014 г. в Национальном Институте Здоровья США состоялся международный семинар «Изучение роли бурой жировой ткани у людей», целью которого было подытожить современные знания и представления о физиологии бурой жировой ткани (БуЖТ) у взрослых и использовании ее термогенной активности для лечения ожирения. В ходе докладов и дискуссий ведущие ученые сошлись на том, что физиологическая роль БуЖТ крайне сложная и не ограничивается термогенезом и регуляцией веса. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования, которые будут изучать роль БуЖТ в фундаментальных физиологических процессах, таких как гомеостаз глюкозы, кахексия, физическая активность, структура кости, сон, циркадные ритмы и др. Согласительное мнение экспертов и рекомендации для проведения будущих экспериментов были резюмированы в статье Aaron M. Cypess, Carol R. HaftMaren, R. Laughlin and Houchun H. Hu. Brown Fat in Humans: Consensus Points and Experimental Guidelines // Cell Metabolism. 2014 Sep 2;20(3):408-15. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.07.025, расширенный реферат которой представлен авторами настоящей публикации.

Ключевые слова: бурая жировая ткань, визуализация бурой жировой ткани, ПЭТ/КТ, МРТ.

N.I. Volkova, M.I. Porksheyan, A.N. Gyulmagomedova

BROWN ADIPOSE TISSUE IN ADULTS: CONSENSUS POINTS AND GUIDELINES FOR FUTURE EXPERIMENTS

*Rostov State Medical University,
Department of Internal Medicine №3,*

29 Nakhichevanskiy st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: dim3.rostgmu@gmail.com

As part of a current worldwide effort to understand the physiology of human BAT (hBAT) and whether its thermogenic activity can be manipulated to treat obesity, the workshop “Exploring the Roles of Brown Fat in Humans” was convened at the National Institutes of Health on February 25–26, 2014. Presentations and discussion indicated that hBAT and its physiological roles are complex, and research is needed to understand the health impact of hBAT beyond thermogenesis and body weight regulation, and to define its interactions with core physiological processes like glucose homeostasis, cachexia, physical activity, bone structure, sleep, circadian rhythms. Consensus points and guidelines for future experiments have been summarized in the article of Aaron M. Cypess, Carol R. HaftMaren, R. Laughlin, Houchun H. Hu. Brown Fat in Humans: Consensus Points and Experimental Guidelines (Cell Metabolism. 2014 Sep 2;20(3):408-15. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.07.025), which more extensive referat is presented by authors of this paper.

Keywords: brown adipose tissue, visualization of brown adipose tissue, PET/CT, MRI.

Введение

На настоящий момент можно выделить некие этапы в изучении БуЖТ. Так, исследования 60-х гг. прошлого столетия показали, что у мышей активация БуЖТ посредством холода или приема агонистов β_3 -адренорецепторов сопровождается значительными положительными эффектами, оказываемыми на здоровье экспериментальных животных [1]. В 80-х гг. прошлого столетия впервые Huttunen et al. удалось выявить наличие БуЖТ в надпочечной области у трупов строителей, работавших на открытом воздухе зимой. И, наконец, в конце прошлого столетия были проведены исследования, доказавшие наличие БуЖТ у живых взрослых людей [2]. Таким образом, можно сказать, что на начало XXI в. ученые всего мира стараются совместными усилиями понять физиологию БуЖТ у взрослого человека, в частности, пытаются выяснить, можно ли управлять ее термогенной активностью, чтобы лечить заболевания обмена веществ и, в том числе, ожирение. Как часть этого всеобщего усилия был организован семинар «Исследование роли БуЖТ у людей» при поддержке National Institutes of Health (NIH), the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), который проходил 25-26 февраля 2014 г. 180 известных исследователей приняли участие в семинаре, чтобы обсудить современные технологии детекции БуЖТ и ее активности, представить недавние открытия в клеточной биологии БуЖТ, ее связей с эндокринной системой, а также продемонстрировать данные клинических исследований с БуЖТ и возможности их потенциального применения в реальной практике. Такой колоссальный интерес к БуЖТ обусловлен, в первую очередь, надеждой на то, что активация БуЖТ — это принципиально новое, легко достижимое, целевое лечение ожирения [3].

Основные представления о БуЖТ до недавнего времени укладывались в следующие три тезиса. Во-первых, как известно, первые данные о функционально активной БуЖТ у взрослых были получены из исследований пациентов, больных раком, у которых при проведении по тем или иным причинам позитронно-эмиссионной томографии (18 флуордезоксиглюкоза) совместно с компьютерной томографией (18 ФДГ ПЭТ/КТ) были обнаружены двусторонние симметричные участки интенсивного захвата глюкозы в области шеи и надключичной области, которые исчезали при повышении температуры тела пациента. После подтверждения наличия БуЖТ у здоровых на сегодняшний день ПЭТ/КТ — это самый часто используемый метод визуализации БуЖТ. Он считается практически золотым стандартом диагностики БуЖТ.

Во-вторых, из исследований, проведенных на мышах, стало известно, что БуЖТ — это «хороший» тип жировой ткани, в которой в ответ на холод активируется разобщающий белок 1 (РБ 1), что приводит к повышенному окислению свободных жирных кислот и, как следствие, термогенезу. Из этого был сделан закономерный вывод, что физиологическая роль БуЖТ — это поддержание температуры тела при холодовом воздействии.

В-третьих, было выяснено, что у худых или с нормальной массой тела взрослых БуЖТ присутствует, в то время как у пациентов с ожирением она отсутствует.

Был сделан вывод, что отсутствие БуЖТ — это показатель состояния «энергетического дефицита», сопровождающегося запасом энергии. И если каким-то образом активировать БуЖТ у больных ожирением, то, вероятно, это сможет привести к снижению массы тела.

Обсуждение новых данных о БуЖТ на недавнем семинаре NIH показало, что каждое из трех вышеописанных представлений слишком примитивно и явно недостаточно, чтобы объяснить полученные наблюдения, свидетельствующие в пользу более сложных физиологических функций БуЖТ, и, соответственно, крайне необходимо и актуально проведение дополнительных исследований.

Несмотря на очевидность в необходимости проведения исследований в этой области, они остаются все еще крайне ограниченными из-за недостаточности доступных, неинвазивных методов визуализации, с помощью которых можно не только количественно определить массу БуЖТ, но и ее активность. Справедливости ради следует отметить, что усилия по разработке таких методов быстро набирают обороты.

В конце семинара был проведен открытый диалог между всеми участниками. Следующее резюме является результатом этого обсуждения и содержит как определения основных понятий, которые используются в отношении БуЖТ на настоящий момент, так и вопросы, оставшиеся без ответа и основные приоритетные направления для изучения в будущем.

Определение БуЖТ у людей

В данном обзоре под БуЖТ понимается любая область жировой ткани, которая содержит РБ-1 — позитивные адипоциты. В настоящее время выявлено, что у взрослых такие регионы жировой ткани — это шея, надключичные ямки, область вдоль позвоночного столба, вокруг почек, которые легко визуализируются с помощью 18 ФДГ ПЭТ/КТ.

На сегодняшний день изучены, по крайней мере два типа бурых адипоцитов в БуЖТ. Данные многочисленных исследований указывают, что у грызунов бурые адипоциты происходят из двух различных мезенхимальных клеток. Бурые адипоциты из междолевчатых и околопочечных областей мышей берут свое происхождение из миоцитов и присутствуют в течение всей жизни, начиная с эмбрионального периода. Эти бурые адипоциты называют «коричневыми», «классическими» или «основными», и в этом обзоре будет использован термин «классический бурый адипоцит». Второй тип бурых адипоцитов возникает у мышей в белых жировых складках в ответ на такие стимулы, как 1) симпатическая активность во время холодовой акклиматизации, 2) постоянный прием агонистов β_3 -адренорецепторов или 3) физическая нагрузка. Он имеет общее происхождение с белыми адипоцитами. Эти бурые адипоциты называют «бежевыми», «побуревшими», «индуцированными». В настоящее время еще не определились, как точно называть этот вид БуЖТ, однако в этом обзоре будет использовано название «бежевый адипоцит».

Оба типа клеток БуЖТ имеют полигональную форму с центральным расположением ядра, многокамерные капельки липидов, большое количество митохондрий, которые содержат РБ-1. Несмотря на одинаковую мор-

фологию бурового и бежевого адипоцита доказано, что у этих клеток различный профиль экспрессии генов [1]. Оба типа клеток БуЖТ были найдены у людей в области надключичных ямок, межлопаточного пространства и шеи. Вновь поступающие данные свидетельствуют в пользу того, что чуть ли не у всех взрослых присутствуют оба типа БуЖТ, и они, как предполагается, все-таки имеют разные субтипы и фенотипы [4-8].

Необходимо еще несколько определений. Все бурые адипоциты могут быть активированы, то есть под воздействием симпатической активации (например, из-за холода) в них усиливается экспрессия РБ-1, что приводит в итоге к производству энергии, т.е. термогенезу. Чем ниже температура, тем выше активация БуЖТ. Но с другой стороны, даже при температуре окружающей среды имеет место некоторая активация БуЖТ [9]. В дополнение, бурые и бежевые адипоциты могут быть еще и индуцированы у мышей в ответ на симпатические стимулы, то есть может увеличиваться их количество, или происходить так называемое «побурение». Накопленные данные исследований БуЖТ у людей говорят в пользу того, что БуЖТ в области шеи — это пластичная ткань, поэтому она может быть индуцирована различными стимулами [10-14]. У мышей это «побурение» может также наблюдаться в подкожных жировых отложениях [15]. Остается неизвестным, есть ли у людей, как у грызунов, потенциал для значительной индукции бежевых адипоцитов в жировых складах за пределами шеи, надключичной и межлопаточной области (единственное наблюдение, свидетельствующее в пользу этой идеи — это исследование пациентки с тиреотоксикозом [16]).

Если побуревший белый жир все-таки будет найден у людей, то будет крайне трудно исследовать все биологические и экологические пусковые механизмы такой «подкожной индуцированной бурой жировой ткани» (ПиБуЖТ) до тех пор, пока не будет изобретен неинвазивный или минимально инвазивный метод, позволяющий измерять ее массу и активность. Уже сейчас можно сказать, что крайне важным будет определить, есть ли корреляция между наличием БуЖТ и ПиБуЖТ и одинаковы ли функции этих подтипов бурой жировой ткани.

Настоящее обсуждение было сосредоточено на депо БуЖТ, которые можно легко определить с целью изучения их массы и функции у здоровых и больных. Учитывая текущий уровень знаний, вероятно, сегодня имеет значение принципиально разработать метод визуализации БуЖТ, а не дифференцировать с его помощью подтипы БуЖТ. Кроме того, на настоящий момент наиболее важным является понять, можно ли индуцировать БуЖТ в области шеи, надключичной и межлопаточной области с целью использования вызванного термогенеза в качестве метода лечения ожирения.

¹⁸ФДГ ПЭТ/КТ информативна, но недостаточна

Ключевым моментом в изучении физиологии БуЖТ является неизбежная визуализация всего тела. В течение последнего десятилетия ¹⁸ФДГ ПЭТ совместно с КТ были основным и главным методом визуализации БуЖТ, на основании результатов которых было сделано много открытий в физиологии БуЖТ. Однако на настоящий момент стало ясно, что данная методика недостаточна для полного понимания морфологии БуЖТ и

ее метаболической активности, а в некоторых случаях может даже давать и ошибочную информацию.

Хорошо известны несколько ограничений в использовании ¹⁸ФДГ ПЭТ/КТ для изучения БуЖТ.

Во-первых, стандартный уровень захвата (SUV) меченного радиоактивным изотопом аналога глюкозы точно отражает поглощение глюкозы в метаболически активных тканях. Получается, когда ткань, такая как БуЖТ, неактивна или слабо активна, она не визуализируется, но она же есть! Кроме того, интенсивность сигнала ¹⁸ФДГ-ПЭТ — это степень активности БуЖТ, и у людей при одном и том же холодовом стимуле может происходить разная степень активации, то есть у них могут быть различные реакции на холод.

Во-вторых, даже когда во время ПЭТ кривые активности БуЖТ прокалиброваны под специфическую активность ¹⁸ФДГ в артериальной крови, мера поглощения глюкозы — это не обязательно количественное отражение термогенеза в БуЖТ. Хотя плазменная глюкоза возрастает после активации БуЖТ, первичным субстратом, как полагают, являются эндогенные жирные кислоты (внутри клетки), после которых затем предпочтение отдается свободным жирным кислотам и триглицеридам от хиломикрон, циркулирующих в крови. Поэтому поглощение глюкозы, измеренное с помощью ¹⁸ФДГ ПЭТ/КТ, вероятно, не может адекватно отражать активность БуЖТ даже при таких физиологических условиях, как холод.

С другой стороны, поглощение глюкозы в БуЖТ может потенциально быть увеличено инсулином, что не сопровождается увеличением термогенеза, местного кровотока и активации РБ-1. Это еще раз свидетельствует в пользу того, что поглощение глюкозы на ПЭТ/КТ — нерелевантный показатель термогенеза в БуЖТ, особенно в условиях приема пищи или при болезненных состояниях [17]. Нужно подчеркнуть, что в дополнение к роли глюкозы как топлива для окисления, глюкоза — субстрат для многих других процессов, таких как анаэробный гликолиз, липогенез и заживление/репарация. Эти процессы не обязательно связаны с термогенезом, и в настоящее время ¹⁸ФДГ ПЭТ/КТ не в состоянии дифференцировать разные способы использования глюкозы в ткани. Таким образом, несмотря на то, что вроде как согласовано, что поглощение ¹⁸ФДГ на ПЭТ/КТ считается признаком метаболически активной БуЖТ (высокая чувствительность), всё же это неточный биомаркер наличия БуЖТ и термогенеза (низкая специфичность).

Другое признанное ограничение ¹⁸ФДГ ПЭТ/КТ, которое активно обсуждалось среди участников семинара, — трудность определения количества поглощения глюкозы БуЖТ. Например, стандартный уровень захвата зависит от количества и скорости поглощения глюкозы в других тканях и органах, дозы контраста, массы тела пациента и количества жировой ткани, прандиального состояния и специфической активности радиоизотопа и т.д. Оценка SUV зависит от определенных параметров, выбранных для анализа, и может меняться у одного и того же исследователя. Один из возможных подходов к более адекватным измерениям заключается в разработке количественных динамических методов ПЭТ с использованием графических методов анализа.

Наконец, ПЭТ/КТ — относительно дорогой метод исследований и небезопасный (рентгеновское излу-

чение), поэтому он не может использоваться в крупномасштабных исследованиях на младенцах и детях, а также является ограниченным при использовании у здорового взрослого контингента. В то время как ^{18}F ДГ ПЭТ/КТ продвинула понимание физиологии БуЖТ за прошлое десятилетие, на настоящий момент эту методику нельзя считать золотым стандартом для характеристики БуЖТ.

Новые развиваемые методы детекции БуЖТ

На сегодняшний день эксплуатируется множество физиологических, биохимических и метаболических особенностей БуЖТ, чтобы ее визуализировать и обнаружить уникальный именно для нее сигнал (подробный обзор [18,19]). Например, с помощью магнитно-резонансной томографии или компьютерной томографии можно измерить фракцию жира и таким образом идентифицировать БуЖТ, так как жировое содержание в БуЖТ значительно отличается от такого в мышцах и Белой ЖТ [20-22]. БуЖТ хорошо васкуляризирована

и иннервирована симпатическими нейронами. Изменение кровоснабжения, которое происходит при холодовом воздействии из-за симпатической активации, может быть визуализировано на ПЭТ, МРТ, ультразвуковом исследовании и даже может служить в качестве суррогатного маркера термогенеза [17,23,24].

Изотопы, используемые для проведения ПЭТ, как считается, могут связываться с нейротрансмиттерными транспортерами норадреналина [25] или отражать изменения потенциала мембраны митохондрий, которые происходят при активации ткани [26]. Основные методы визуализации БуЖТ, которые были представлены на семинаре, подробно охарактеризованы в табл. 1. Очень многие исследования были проведены при поддержке RFA- DK10-002 in 2010, «Human Brown Adipose Tissue: Methods for Measurement of Mass and Activity». Большинство представленных методов, безусловно, находятся еще в зачаточном состоянии, кроме того, многие из них не валидизированы, дорогостоящи и в связи с этим широко не используются научным сообществом (табл. 1).

Таблица 1.

Методы визуализации БуЖТ у людей

Измеряемый параметр	Метод визуализации	Изотоп (основа появления сигнала)	Определяемая масса или функция БуЖТ	Плюсы метода визуализации	Минусы метода визуализации	Референты
1	2	3	4	5	6	7
Захват глюкозы	ПЭТ	^{18}F ДГ	Функция	Широко доступно и легко используется	Ионизирующее излучение Отсутствие визуализации неактивной БуЖТ	[2, 45,46]
				Сигнал пропорционален активности БуЖТ	Неизвестна связь с термогенезом Отсутствие стандартизации	
Жирные кислоты или ацетат	ПЭТ	$^{14}(\text{R,S})\text{-}^{18}\text{F}$ -флюоро-6-тиагептадекановая кислота	Функция	Захват препарата практически только активной БуЖТ	Ионизирующее излучение	[47]
		^{11}C -ацетат		Сигнал пропорционален активности БуЖТ	Отсутствие визуализации неактивной БуЖТ Ограниченная валидизация	
Митохондриальное дыхание	ПЭТ	Локально облучается H_2^{15}O из вдыхаемого $^{15}\text{O}_2$	Функция	Визуализируются только метаболически активные ткани	Ионизирующее излучение	[33]
				Сигнал пропорционален активности БуЖТ	Отсутствие визуализации неактивной БуЖТ	

1	2	3	4	5	6	7
				Количественная оценка термогенеза	Ограниченная валидизация	
Потенциал мембраны митохондрий	ПЭТ	¹⁸ F-флуоробензил трифенил фосфоний (FBnTP)	Масса и функция	Аккумуляция изотопа в митохондриях: в неактивной БуЖТ >> чем в мышцах и БЖТ	Ионизирующее излучение	[26]
				Сигнал снижен в активной БуЖТ	Ограниченная валидизация	
				Количественная оценка		
Норэпинефрин-транспортирующий белок	ПЭТ	(S, S)-[¹¹ C] О-метил-ребоксетин ([¹¹ C] MRB)	Масса	Высокий уровень сигнала в неактивной БуЖТ	Ионизирующее излучение	[25]
				Сигнал слабо зависит от активности БуЖТ	Ограниченная валидизация	
Содержание жира в тканях	МРТ	Химический сдвиг ¹ H вода-жиро разделение	Масса	Нет ионизирующего излучения	Невозможно отличить активную и неактивную БуЖТ	[20,21]
		Dixon метод		Количественное измерение БуЖТ по морфологии (меньше жировых капель по сравнению с БЖТ)	Содержание жира не дает особых, уникальных свойств сигналу	
	КТ	Плотность ткани (единицы Hounsfield)				Ионизирующее излучение (КТ)
Внутриклеточные молекулярные взаимодействия вода-жир	МР-спектроскопия	Внутримолекулярный нулевой квантум пространственно-когерентной близости молекул воды и молекул жира /Intermolecular zero quantum coherence-spatial proximity of water and fat molecules	Масса	Уникальный сигнал от БуЖТ	Широко не распространен, дорогостоящий	[49]
		Температурная чувствительность частоты МР резонанса		Чувствительность к температуре тканей (т.е. активности БуЖТ)	Не валидизирован у людей	
¹²⁹ Ксенон	МР-визуализация и спектроскопия	Гиперполяризованный газ ¹²⁹ Ксенон	Масса и функция	¹²⁹ Ксенон растворяется в хорошо кровоснабжаемой ткани с высоким содержанием жира БЖТ	Широко не распространен, дорогостоящий	[50,51]

1	2	3	4	5	6	7
		Температурная чувствительность частоты МР резонанса		Чувствительность к температуре тканей (т.е. активности БуЖТ)	Необходимо специальное оборудование для гиперполяризации	
					Не валидизирован у людей	
Метаболизм пирувата (к бикарбонату и лактату)	МР-визуализация и спектроскопия	Гиперполяризованный $[^{13}\text{C}]1$ -пируват	Функция	Визуализация только метаболически активной ткани	Широко не распространен, дорогостоящий	[52]
				Прямое измерение митохондриального окисления	Необходимо специальное оборудование для гиперполяризации	
					Не валидизирован у людей	
Васкуляризация БуЖТ	Ультразвук	Эхогенные микропузырьки	Функция	Нет ионизирующего излучения (МР, ультразвук)	Ионизирующее излучение (ПЭТ, ОЭКТ)	[24]
	ПЭТ, Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ)	H_2^{15}O , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метоксиизобутил лизонитрил		Возможность прямого измерения перфузии ткани регионарно (все виды исследований)	МР методы требуют значимого изменения сигнала, чтобы стало возможным оценить разницу в функции	[7,17]
	МР	Сигнал на T2 (который зависит от уровня кислорода в крови) и функциональная визуализация		Заметное изменение сигнала при активации БуЖТ (все виды исследований)	Ограниченная валидизация	[21,23,53]
Таргетные молекулярные вещества, специфические для БуЖТ	Ближняя инфракрасная флуоресцентная визуализация	Селективные для васкулярного эндотелия БуЖТ пептиды	Масса и функция	Потенциально высокая специфичность как для активной, так и для неактивной БуЖТ	Ограниченная доступность	[32]
					Не валидизирован у людей	
Активированная температурой БуЖТ продуцирует тепло через термогенез	Микроволновая радиометрия	Поверхностные сенсоры обнаруживают излучение тепла, продуцированного активированной БуЖТ	Функция	Легко портативная, пригодная система, которая может потенциально быть проверена телеметрией	Ограниченная доступность	[27,28]
	Инфракрасная визуализация			Неинвазивная, дешево стоит	Ограниченная валидизация	[54]
					Тепло продуцируется не только БуЖТ	

Поскольку методов большое количество, было бы очень полезно их рассортировать согласно тем возможностям, которыми они обладают. Например, некоторые из методик позволяют визуализировать массу ткани, но не ее метаболическое (активное/неактивное) состояние. Другие методы визуализируют только активированную ткань. Третьи могут идентифицировать как массу ткани, так и ее термогенную активность. С помощью некоторых методов возможно количественно оценить БуЖТ (абсолютные значения массы ткани и термогенеза), в то время как другие обладают высокой чувствительностью, но низкой специфичностью.

Таким образом, ни один из методов не может полностью охарактеризовать морфологию БуЖТ, измерить ее массу и активность. Вероятно, что использование комбинации различных методов будет более информативно на настоящий момент. Одна из хороших комбинаций — это Магнитный Резонанс (МР). С помощью МР-томографии и МР-спектроскопии возможно определить как массу ткани, так и ее морфологию и функцию (по кровоснабжению). Другим примером хорошей комбинации может являться ПЭТ с МР. Еще одним примером удачной комбинации могут служить радиометрия и телеметрия, которые позволяют оценивать термогенез при активации БуЖТ в больших популяциях, мониторировать эффекты климата и других стимулов окружающей среды [27,28]. Основные методы визуализации, разрабатываемые в настоящее время, представлены в табл. 1.

Безусловно, для проведения больших эпидемиологических исследований, а также для разработки лекарственных препаратов необходимо, чтобы методы визуализации БуЖТ были недорогими, неинвазивными и широкодоступными. Кроме того, потребуются проведение сравнительных исследований, с помощью которых будут оценены возможности, выявлены ограничения и преимущества различных методик, а также их экономическая эффективность.

Необходимы стандартизованные протоколы для детекции и активации БуЖТ

Помимо разработки методов визуализации БуЖТ крайне необходимо сосредоточиться на воспроизводимости и точности измерений. В частности, на настоящий момент критически необходимо разработать минимальные стандарты для проведения 18ФДГ ПЭТ/КТ, а также независимый от оператора анализ данных с целью возможности сравнения результатов различных исследований [18,29,30]. Было также отмечено, что необходим свободный доступ и обмен используемых экспериментальных протоколов, что в итоге приведет к межинститутскому взаимодействию и более быстрой разработке единого валидизированного протокола.

Те же самые мероприятия необходимо выполнить в отношении стандартизации и валидации протокола охлаждения, поскольку холодное воздействие, вероятнее всего, будет преимущественным методом активации БуЖТ. На сегодняшний день холодная стимуляция реализуется через климат-контроль температуры окружающей среды/комнаты, охлаждающие одеяла с циркулирующей в них водой, температура которой может контролироваться, индивидуализированный протокол

охлаждения (снижение температуры до появления дрожи с последующим поднятием температуры чуть выше той, при которой начиналась дрожь). Разные протоколы охлаждения, вероятно, в различной степени активируют БуЖТ (какой-то более эффективно, какой-то менее эффективно) и, соответственно, вызывают разный уровень термогенеза, что также не позволяет сравнивать результаты даже при использовании одного и того же метода визуализации. Альтернативой холодовой стимуляции может служить использование фармакологических агентов, которые будут легко, достоверно и воспроизводимо активировать БуЖТ [31]. Однако в случае их появления в первую очередь они так же потребуют стандартизации в отношении дозы, кратности приема и т.д.

Отдельно стоит отметить, что на сегодняшний день ни один из обсуждаемых методов визуализации БуЖТ не позволяет дифференцировать бурые и бежевые адипоциты, хотя молекулярная визуализация с таргетными, клеточно специфическими трейсерами представляется весьма перспективной [32]. Также нет иного метода, кроме гистологического исследования, для точной детекции бежевых адипоцитов, в частности, в области абдоминальной подкожно-жировой клетчатки. Поскольку в ближайшее время с использованием разработанных методов визуализации выявление бежевых адипоцитов будет сильно ограничено, вероятно, полезным будут исследования биологических маркеров (микроРНК, адипокины и т.д.) бежевых адипоцитов, которые потенциально будут отражать общую массу БуЖТ и ее активность.

Термогенез при активации БуЖТ может напрямую увеличивать расход энергии, однако его вклад в снижение веса неизвестен

Много выступлений в рамках семинара было посвящено возможной пользе для здоровья от фармакологической или иной активации БуЖТ. Однако на сегодняшний день остается неизвестно, безопасен ли активированный избыточный термогенез и достаточен ли он для снижения массы тела. Приблизительные оценки термогенеза, как результат активации БуЖТ составляют 25 — 450 ккал/день у худых взрослых [33-34]. Однако в исследованиях было продемонстрировано, что у полных крайне сложно активировать БуЖТ на высоком уровне и, соответственно, поддерживать эффективный термогенез [35]. Однако, если брать принципиально, что БуЖТ присутствует у взрослых, то потенциально возможно вызвать ее адипогенез посредством различных как фармакологических средств, так и факторов окружающей среды [36,37].

В случае же достижения безопасной активации БуЖТ, возникает следующий вопрос: насколько эффективно будет снижение веса при активации БуЖТ. Вероятно, расход энергии из-за термогенеза будет меньше, чем расход энергии при умеренных физических нагрузках, которые, как известно, сами по себе не эффективны для снижения веса. Кроме того, предполагается, что повышенный расход энергии будет стимулировать аппетит [38].

В любом случае, является ли БуЖТ новым потенциальным методом лечения или профилактики ожирения, сахарного диабета 2 типа, смогут показать только крупномасштабные исследования.

БуЖТ, помимо важной роли в энергообмене, оказывает положительные эффекты на здоровье

Несколько выступлений и постерных презентаций были посвящены физиологическим процессам, которые регулируются БуЖТ. Помимо толерантности к холоду, БуЖТ, вероятно, играет важную метаболическую роль в поддержании здоровья организма, не связанную с модуляцией веса. Как было показано, БуЖТ участвует в углеводном обмене, формировании инсулиновой резистентности [39], стеатозе печени, липидном обмене, в нормальной функции сердечно-сосудистой и иммунной системы. Бежевые адипоциты, как было показано, оказывают влияние на метаболизм белой ЖТ [в исследованиях на мышах было показано, что если в подкожно-жировой клетчатке отсутствует такой важный регулятор, как PRDM16 (вызывает побурение белой ЖТ), то в этой жировой ткани повышается уровень активированных макрофагов и маркеров воспаления [9]]. Кроме того, было показано, что БуЖТ влияет на функцию костей у взрослых [40], массу скелетных мышц у новорожденных, детей и подростков [41].

Как известно, БуЖТ — это основной источник тепла у грызунов в период сна [42] и восстановления после депривации сна у мышей [43]. Роль БуЖТ в циркадных ритмах и регуляции сна у людей еще не изучена.

В исследованиях на мышах было показано, что различные биологически активные вещества, секретируемые самыми разными органами, вызывают рост и активацию бурых адипоцитов (FGF-21 печени, предсердный натрий-уретический пептид сердца, иризин, миостатин и TGF- β , секретируемые скелетными мышцами) [36]. В свою очередь БуЖТ, вероятно, может секретировать сигнальные факторы, которые обеспечивают взаимодействие органов друг с другом [44], что, в конечном счете, подтверждает идею о том, что БуЖТ играет в организме другие важные роли, помимо поддержания энергетического гомеостаза, особенно у взрослых.

Очевидно, что необходимо больше исследований, чтобы понять роль БуЖТ, помимо термогенеза, и определить место БуЖТ в основных физиологических и патологических процессах (тощаковое состояние, анорексия, кахексия, физическая активность, структура кости, сон, циркадные ритмы и старение, эндокринная функция, взаимодействие с другими тканями). Следует констатировать, что исследования в области основных биологиче-

ских свойств БуЖТ находятся еще в зачаточном состоянии.

Основные результаты, представленные на семинаре, были достаточно оптимистичны в отношении того, что активация БуЖТ может помочь предотвратить набор веса, предотвратить развитие осложнений ожирения (стеатоз печени) и сердечно-сосудистые заболевания, улучшить гомеостаз глюкозы, метаболизм костей и скелетных мышц.

Заключение

Мы только начинаем понимать роль БуЖТ у взрослых. Наша возможность проводить эксперименты напрямую зависит от визуализирующих методов, которые должны быть минимально инвазивны, валидизированы, обладать возможностью давать точную оценку массы ткани и ее активности и, вероятно, использоваться в комбинациях.

На сегодняшний день неизвестно, могут ли периферические белые адипоциты у взрослых превращаться в бежевые, в связи с чем крайне необходимы неинвазивные методы визуализации, которые позволят изучать этот тип бурых адипоцитов. Поскольку в ближайшем будущем такие методы визуализации будут ограничены в использовании, вероятно, что циркулирующие молекулы или другие косвенные биомаркеры будут более полезны, чем визуализация.

Было бы очень полезно, если бы исследователи смогли договориться хотя бы о минимальном наборе рекомендаций по проведению, анализу и интерпретации как по проведению методов визуализации, так и по протоколам холодовой стимуляции, что в целом позволит сравнивать данные разных исследований между собой или даже проводить мета-анализ полученных результатов.

Остается неизвестным, будет ли активация БуЖТ эффективной в снижении веса. С другой стороны, интерес к БуЖТ все больше возрастает, поскольку появились данные, указывающие на то, что эта ткань играет много важных ролей в здоровье человека. Длительные исследования в области клеточных и молекулярных свойств БуЖТ необходимы, чтобы изучить физиологические функции БуЖТ и сформулировать дополнительные стратегии по управлению массой и активностью БуЖТ. Наконец, крупномасштабные проспективные исследования необходимы, чтобы представить полную картину о физиологических стимулах, которые регулируют активность БуЖТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Harms M. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. / M.Harms, P.Seale // Nat Med.- 2013.- Vol.19.- P.1252-1263.
2. Nedergaard J. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans / J. Nedergaard, T.Bengtsson, B.Cannon // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 293. – P. 444-452.
3. Bachman E. S. BetaAR signaling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance / E. S. Bachman, H. Dhillion, C. Y. Zhang [et al.] // Science. – 2002. – Vol. 297. – P. 843-845.
4. Lee P. Inducible brown adipogenesis of supraclavicular fat in adult humans. / P.Lee, M.M Swarbrick, J.T. Zhao [et al.] // Endocrinology. -2011.-Vol.152.-P.3597-3602.
5. Wu J. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human / J. Wu, P. Bostrom, L.M Sparks [et al.] // J. Cell.- 2012.- Vol.150.-P 366 –376.
6. Sharp L.Z., Human BAT possesses molecular signatures that resemble beige/brite cells. /L.Z Sharp, K.Shinoda, [et al.] // S.PLoS ONE.- 2012.-Vol.7.-P.452.
7. Cypess A.M. Anatomical localization, gene expression profiling and functional characterization of adult human neck brown fat. / A.M.Cypess, A.P.White, C.Vernochet [et al.] // Nat. Med.- 2012.-Vol.19.-P.635-639.
8. Jespersen N.Z. A classical brown adipose tissue mRNA signature partly overlaps with brite in the supraclavicular region of adult humans. / N.Z.Jespersen, T.J. Larsen, L.Peijs [et al.] // Cell Metab. -

- 2013.-Vol. 17.-P.798–805.
9. Cohen P. Ablation of PRDM16 and beige adipose causes metabolic dysfunction and a subcutaneous to visceral fat switch. /P.Cohen, J.D.Levy, Y.Zhang [et al.] // Cell .-2014.-Vol.156.- P.304–316.
10. Huttunen P. The occurrence of brown adipose tissue in outdoor workers. /P.Huttunen, J.Hirvonen, and V.Kinnula.// Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.-1981.- Vol.46.- P.339–345.
11. Blondin D.P. Increased brown adipose tissue oxidative capacity in cold-acclimated humans. / D.P.Blondin, S.M. Labbe, J.Tingelstad [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab.-2014.- Vol.99.- P.438–446.
12. Lee P. Functional thermogenic beige adipogenesis is inducible in human neck fat. / P.Lee, C.D.Werner, E.Kebebew// J. Obes. (Lond.).- 2014a.-Vol.38.-P.170–176.
13. Lee P. Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. / P.Lee, J.D.Linderman, S.Smith [et al.]// Cell Metab. -2014.-Vol.19.-P. 302–309.
14. Van der Lans A.A. Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. /A.A.van der Lans, J.Hoeks, B.Brans [et al.]// J. Clin. Invest.- 2013.-P.123;
15. Young P. Brown adipose tissue in the parametrial fat pad of the mouse. / P.Young, J.R.Arch, and M.Ashwell.// FEBS Lett.-1984.-Vol.167.-P.10–14.
16. Skarulis M.C. Thyroid hormone induced brown adipose tissue and amelioration of diabetes in a patient with extreme insulin resistance. / M.C.Skarulis, F.S.Celi, E.Mueller [at al.]// J. Clin. Endocrinol. Metab.- 2010.-Vol. 95.-P. 256–262.
17. Orava J. Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin. /J.Orava, P.Nuutila, M.E.Lidell [et al.] // Cell Metab. -2011.-Vol.14.-P. 272–279.
18. Bauwens M. Molecular imaging of brown adipose tissue in health and disease. /M.Bauwens, R.Wierts, B.van Royen [et al.] Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. -2014.-Vol.41.- P.776–791.
19. Hu H.H. Quantitative proton MR techniques for measuring fat. /H.H.Hu and H.E.Kan, //NMR Biomed. -2013.- Vol.26.- P.1609–1629.
20. Hamilton G. MR properties of brown and white adipose tissues. / G.Hamilton, D.L.Smith, M.Bydder [et al.]// J. Magn. Reson. Imaging. -2011.-Vol.34.- P.468–473.
21. Chen Y.C. Measurement of human brown adipose tissue volume and activity using anatomic MR imaging and functional MR imaging./Y.C. Chen, A.M.Cypess, Y.C. Chen, [et al.]// J. Nucl. Med. -2013.- Vol.54.- P.1584–1587.
22. Baba S. CT Hounsfield units of brown adipose tissue increase with activation: preclinical and clinical studies./ S. Baba, H.A Jacene, J.M.Engles [et al.]// J. Nucl. Med.-2010.- Vol.51.-P.246–250.
23. Khanna A. Detecting brown adipose tissue activity with BOLD MRI in mice. /A.Khanna and R.T. Branca.// Magn. Reson. Med.-2012.- Vol.68.-P.1285–1290.
24. Clerte M. Brown adipose tissue blood flow and mass in obesity: a contrast ultrasound study in mice. / M.Clerte, D.M Baron, P.Brouckaert [et al.]// J. Am. Soc. Echocardiogr.-2013.-Vol.26.-P.1465–1473.
25. Lin S.F. Ex vivo and in vivo evaluation of the norepinephrine transporter ligand [11C] MRB for brown adipose tissue imaging. / S.F Lin, X.Fan, C.W.Yeckel [et al.]// Nucl. Med. Biol.-2012.-Vol.39.-P.1081–1086.
26. Madar I. 18F-fluorobenzyl triphenyl phosphonium: a noninvasive sensor of brown adipose tissue thermogenesis. /I.Madar, T.Isoda, P.Finley [et al.]// J. Nucl. Med.-2011.-Vol.52.-P.808–814.
27. Arunachalam K. Characterization of a digital microwave radiometry system for noninvasive thermometry using a temperature-controlled homogeneous test load. /K.Arunachalam, P.R.Stauffer, P.F Maccarini [et al.]// Phys. Med. Biol.-2008.-Vol.53.-P.3883–3901.
28. Rodrigues D.B. Numerical 3D modeling of heat transfer in human tissues for microwave radiometry monitoring of brown fat metabolism. /D.B.Rodrigues, P.F.Maccarini, S.Salahi [et al.]// Proc. SPIE.- 2013.- P.8584.
29. Chen K.Y. Brown fat activation mediates cold-induced thermogenesis in adult humans in response to a mild decrease in ambient temperature./ K.Y.Chen, R.J.Brychta, J.D.Linderman [et al.]// J. Clin. Endocrinol. Metab.-2013.-Vol.98.-P.1218–1223.
30. van der Lans A.A. Cold-activated brown adipose tissue in human adults—methodological issues. Am. / A.A. van der Lans, R.Wierts, , M.J. Vosselman [et al.]// J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2014.-Vol.307 (2); R103–13.
31. Broeders E. Endogenous ways to stimulate brown adipose tissue in humans. / E.Broeders, N.D.Bouvy and W.D. van Marken Lichtenbelt.//Ann. Med. Published online February 2014.-Vol.13.-P.1014.
32. Azhdarinia A. A peptide probe for targeted brown adipose tissue imaging. / A.Azhdarinia, A.C.Daquinag, C.Tseng [et al.]// Nat. Commun.-2013.-Vol.4.- P.2472.
33. Muzik O.15O PET measurement of blood flow and oxygen consumption in cold-activated human brown fat./ O.Muzik, T.J.Mangner, W.R.Leonard [et al.]// J. Nucl. Med.-2013.-Vol.54.-P.523–531.
34. Yoneshiro T. Brown adipose tissue, whole-body energy expenditure, and thermogenesis in healthy adult men. / T.Yoneshiro, S.Aita, M.Matsushita [et al.]// Obesity (Silver Spring).-2011.-Vol.19.- P.13–16.
35. Orava J. Blunted metabolic responses to cold and insulin stimulation in brown adipose tissue of obese humans. / J.Orava, P.Nuutila, T.Noponen [et al.]// Obesity (Silver Spring).-2013.-Vol.21.-P.2279–2287.
36. Kajimura S. A new era in brown adipose tissue biology: molecular control of brown fat development and energy homeostasis. /Kajimura S. and M.Saito.// Annu. Rev. Physiol.-2014.-Vol.76.-P.225–249.
37. Bonet M.L. Pharmacological and nutritional agents promoting browning of white adipose tissue./ M.L. Bonet, P.Oliver, and A. Palou// Biochim. Biophys. Acta 2013.-Vol.1831.-P.969–985.
38. Cannon B. Thermogenesis challenges the adipostat hypothesis for body-weight control. /B.Cannonand J. Nedergaard. // Proc. Nutr. Soc.-2009.-Vol.68.-P.401–407.
39. Peirce V. Regulation of glucose homeostasis by brown adipose tissue. /V. Peirce and A.Vidal-Puig // Lancet Diabetes Endocrinol.- 2013.-Vol.1.-P.353–360.
40. Bredella M.A. Positive effects of brown adipose tissue on femoral bone structure. / M.A.,Bredella, C.M. Gill, C.J.Rosen [et al.]// Bone.-2014.-Vol.58.-P.55–58.
41. Ponrartana S. On the relevance of brown adipose tissue in children. / S. Ponrartana, H.H.Hu and V.Gilsanz.//Ann. N Y Acad. Sci.-2013.-Vol.1302.-P.24–29.
42. Hindle A.G. Intrinsic circannual regulation of brown adipose tissue form and function in tune with hibernation./ A.G Hindle and S.L Martin.// Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2014.-Vol.306.-P.284–299.
43. Szentirmai E. Intact brown adipose tissue thermogenesis is required for restorative sleep responses after sleep loss. / E.Szentirmai and S. L Kapa //Eur. J. Neuro- sci.-2014.-Vol.39.-P.984–998.
44. Villarroya J. An endocrine role for brown adipose tissue? / J.Villarroya, R. Cereijo and F.Villarroya // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.-2013.-Vol.305.- P.567–572.
45. Virtanen K.A. Functional brown adipose tissue in healthy adults. /K.A.Virtanen, M.E.Lidell, J.Orava [et al.] //N. Engl. J. Med.-2009.-Vol.360.-P.1518–1525.
46. Mirbolooki M.R. Adrenergic pathway activation enhances brown adipose tissue metabolism: a [18F]FDG PET/CT study in mice. /M.R. Mirbolooki, S.K. Upadhyay, C.C.Constantinescu [et al.]// Nucl. Med. Biol.-2014.-Vol.41.-P.10–16.
47. Ouellet V. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. /

- V.Ouellet, S.M. Labbe, D.P.Blondin et al. // J. Clin. Invest.-2012.-Vol.122.-P.545-552.
49. Hu H.H. Differential computed tomographic attenuation of metabolically active and inactive adipose tissues: preliminary findings./H.H. Hu, S.A.Chung, K.S. Nayak [et al.] // J. Comput. Assist. Tomogr.-2011.-Vol.35.-P.65-71.
 50. Branca R.T. Detection of brown fat mass and activity by hyperpolarized xenon MR. Proceedings of the 21st Annual Meeting ISMRM, Salt Lake City, /R.T.Branca, C.White and L.Zhang // UT, № 404.-2013.
 51. Branca R.T. In vivo noninvasive detection of brown adipose tissue through intermolecular zero-quantum MRI. / R.T. Branca, L.Zhang, W.S.Warren [et al.] // PLoS ON.-2013.-Vol.8.- P.74206.
 52. Branca R.T. Detection of brown fat thermogenesis by hyperpolarized Xenon gas MR. / R.T.Branca, L.Zhang, C. White [et al.]// Proceedings of the 21st Annual Meeting ISMRM, Salt Lake City, Utah, USA.-№814.-2013.
 53. Lau A.Z. Noninvasive identification and assessment of functional brown adipose tissue in rodents using hyperpolarized ¹³C imaging. /A.Z.Lau, A.P.Chen, Y.Gu [et al.] // Int. J. Obes. (Lond.).-2014.-Vol.38.-P.126-131.
 54. Van Rooijen, B.D., van der Lans, A.A., Brans, B., Wildberger, J.E., Mottaghy, F.M., Schrauwen, P., Backes, W.H., and van Marken Lichtenbelt, W.D. Imaging cold-activated brown adipose tissue using dynamic T2*- weighted magnetic resonance imaging and 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose positron emission tomography. / B.D. van Rooijen, A.A. van der Lans, B.Brans [et al.] // Invest. Radiol.-2013.-Vol.48.-P.708-714.
 55. Symonds, M.E., Henderson, K., Elvidge, L., Bosman, C., Sharkey, D., Perkins, A.C., and Budge, H. Thermal imaging to assess age-related changes of skin temperature within the supraclavicular region co-locating with brown adipose tissue in healthy children. /M.E. Symonds, K.Henderson, L.Elvidge [et al.] // J. Pediatr.-2012.-Vol.161.-P.892-898.

ПОСТУПИЛА: 02.06.2016