

Белок PRDM16 и его значение для жировой ткани (обзор литературы)

Л.Н. Афанаскина, С.Н. Деревцова, Т.Н. Чекишева, Н.Н. Медведева

*Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
Минздрава России
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1*

Резюме

В настоящее время в России и в мире наблюдается увеличение среди населения доли лиц с избыточной массой тела и ожирением, связанным с преобладанием в компонентном составе тела доли жировой массы, что способствует росту числа социально значимых заболеваний. Исходя из этого, повышенное внимание уделяется всестороннему изучению особенностей функционирования всех видов жировой ткани человека, что необходимо для дальнейшего использования этих знаний в борьбе с ожирением. В данной статье приведен обзор данных литературы о строении и свойствах гена *PRDM16*, особенностях его функционирования в бурой, белой и бежевой жировой ткани. Рассмотрено влияние гена *PRDM16* на активацию бурого адипогенеза и формирование бежевых адипоцитов в белой жировой ткани, которые способствуют повышению теплопродукции клеток при помощи несократительного термогенеза и улучшению метаболических параметров организма. Проанализированы сведения о роли белка PRDM16 в лечении ожирения, сахарного диабета 2 типа и других ассоциированных с ним заболеваниях человека. Представлены результаты о способах эффективной активации бурых и бежевых адипоцитов и использовании данных способов в лечении ожирения.

Ключевые слова: ожирение, жировая ткань, адипогенез, термогенез, PRDM16.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Афанаскина Л.Н., e-mail: afanln@mail.ru

Для цитирования: Афанаскина Л.Н., Деревцова С.Н., Чекишева Т.Н., Медведева Н.Н. Белок PRDM16 и его значение для жировой ткани (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(5):25–33. doi: 10.18699/SSMJ20230503

Protein PRDM16 and its importance for adipose tissue (literature review)

L.N. Afanaskina, S.N. Derevtsova, T.N. Chekischeva, N.N. Medvedeva

*Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of Minzdrav of Russia
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 1*

Abstract

Currently, in Russia and in the world, there is an increase in the proportion of overweight and obese people among the population, which contributes to an increase in the number of socially significant diseases. Obesity is associated with the predominance of the proportion of fat mass in the component composition of the body. Based on this, increased attention is paid to a comprehensive study of the functioning of all types of human adipose tissue, which is necessary for the further use of this knowledge in the fight against obesity. This article provides an overview of the literature data on the structure and properties of the *PRDM16* gene, the features of its functioning in brown, white and beige adipose tissue. The influence of the *PRDM16* gene on the activation of brown adipogenesis and the formation of beige adipocytes in white adipose tissue, which contribute to increased heat production of cells by means of non-contractile thermogenesis and improvement of metabolic parameters of the body, is considered. Data on the role of PRDM16 protein in the treatment of obesity, type 2 diabetes mellitus and other human diseases associated with it are analyzed. The results on the methods of effective activation of brown and beige adipocytes and the use of these methods in the treatment of obesity are presented.

Key words: obesity, adipose tissue, adipogenesis, thermogenesis, PRDM16.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Afanaskina L.N., e-mail: afanln@mail.ru

Citation: Afanaskina L.N., Derevtsova S.N., Chekischeva T.N., Medvedeva N.N. Protein PRDM16 and its importance for adipose tissue (literature review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(5):25–33. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230503

Введение

В настоящее время избыточная масса тела и ожирение встречаются среди населения всех возрастных групп независимо от этнической, половой принадлежности, региона проживания и, несомненно, являются актуальной современной проблемой человечества [1–6]. Жировая ткань (ЖТ) участвует в регуляции процессов метаболизма в организме и играет важную роль в поддержании гомеостаза липидов и глюкозы [7]. Следствием нарушения функции адипоцитов, их гипертрофии или гиперплазии является ожирение, которое способствует развитию инсулинорезистентности, артериальной гипертензии и болезней сердечно-сосудистой системы [7–9].

Бурые и бежевые (термогенные) адипоциты характеризуются усиленной теплопродукцией в процессе несократительного термогенеза и участвуют в регуляции обмена углеводов и липидов в организме. Ген *PRDM16* (positive regulatory domain I-binding factor 16) представляет собой важнейший регулятор дифференцировки термогенных адипоцитов, способен подавлять экспрессию генов в белых адипоцитах, фибробластах и гладких миоцитах. При взаимодействии гена *PRDM16* с PPAR γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ) и рядом других адипогенных факторов транскрипции происходит трансформация бурых преадипоцитов в зрелые бурые адипоциты с активной экспрессией в них белков UCP1 (uncoupling protein 1), PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PPARGC1A), PRDM16, CIDEA (cell death-inducing DFFA-like effector A) [10, 11]. В настоящее время этапы адипогенеза достаточно хорошо изучены, однако для понимания трансформационных возможностей адипоцитов необходим анализ роли гена *PRDM16* в этом процессе.

Цель работы – проанализировать имеющиеся в литературе сведения о роли гена и белка *PRDM16* в адипогенезе ЖТ и лечении ожирения.

Материал и методы

Поиск источников литературы за 2011–2021 гг. был осуществлен с использованием полнотекстовых и реферативных баз данных NCBI (National Center for Biotechnology Information), PubMed,

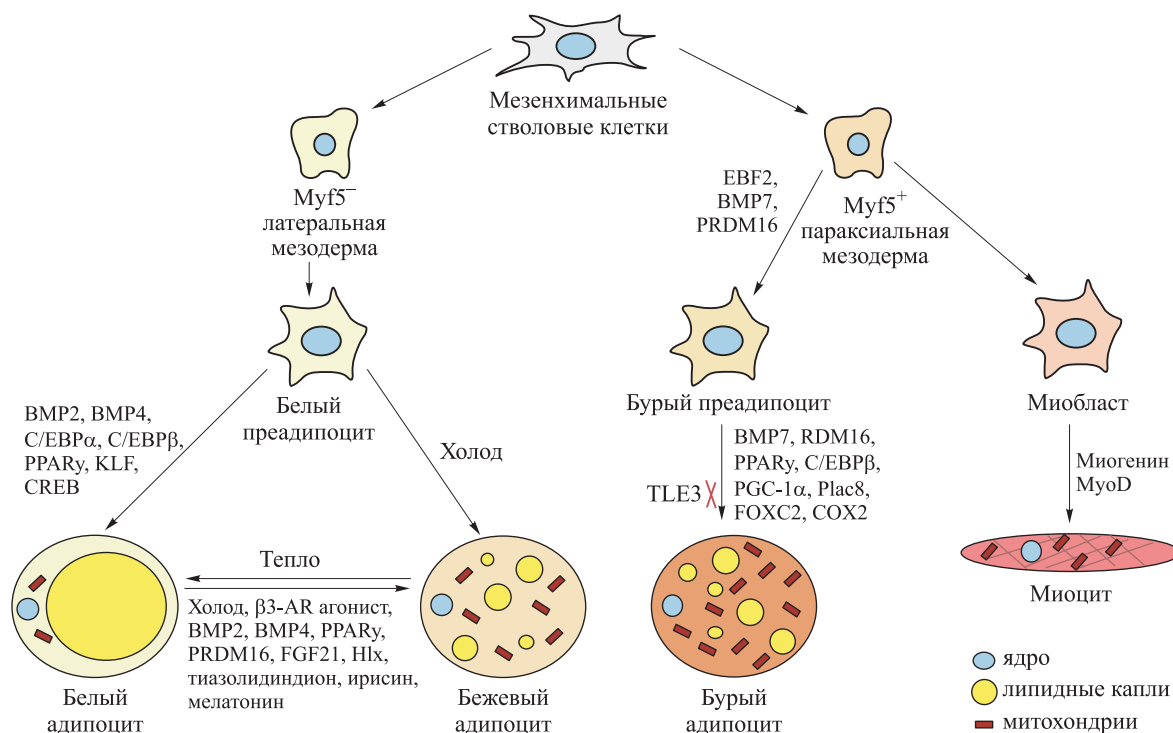
ResearchGate, eLIBRARY.ru, CyberLeninka с применением ключевых слов: «obesity», «treatment of obesity», «brown and beige adipose tissue», «adipogenesis», «thermogenesis», «PRDM16 and human diseases», «PRDM16», «positive regulatory domain I-binding factor 16» и их синонимов: «MDS1/EVI1-like gene 1», «PR domain 16», «PR domain containing 16», «PR domain zinc finger protein 16», «transcription factor MEL1», а также «жировая ткань», «лечение ожирения», «факторы регуляции адипогенеза». Дополнительным условием отбора первоисточников также являлось исключение диссертаций, авторефератов диссертаций, материалов конференций, съездов, конгрессов и форумов.

В результате проведенного поиска найдено и проанализировано более 110 статей по данной тематике. Интересно, что исследовательский интерес к проблеме ожирения и роли различных видов ЖТ в его развитии в последнее десятилетие существенно возрос, что отражает социальную значимость данного заболевания.

Белок PRDM16 и молекулярно-клеточные механизмы адипогенеза

У человека ген *PRDM16* локализован в первой хромосоме, он кодирует белок с молекулярной массой 140 кДа и имеет домен типа «цинковый палец» [12]. Белок PRDM16 является фактором транскрипции. Он способен образовывать комплексы с различными модуляторами хроматина, кофакторами транскрипции и регулирует тканеспецифичную экспрессию генов в клетках, осуществляя их активацию или блокировку.

Регуляторы транскрипции PRDM16 и C/EBP β осуществляют процесс преобразования мезенхимальных стволовых клеток в бурые адипоциты или миоциты, обеспечивая регуляцию дифференцировки клеток в направлении мышечной ткани и бурой ЖТ (рисунок) [13, 14]. В ходе молекулярных исследований показано, что белые и бурые адипоциты происходят из разных клеток-предшественников: белые и бежевые – из клеток латеральной мезодермы Myf5⁻, бурые – из клеток Myf5⁺, которые также являются предшественниками мышечных тканей, а белок PRDM16 контролирует дифференцировку этих клеток в бурые адипоциты [15, 16].



Дифференцировка белых, бежевых и бурых адипоцитов под влиянием различных факторов (адаптировано из [14])

Differentiation of white, beige and brown adipocytes under the influence of various factors (adapted from [14])

Сокращения / Abbreviations: EBF2 – B cell factor-2; BMPs (BMP2, BMP4, BMP7) – bone morphogenetic proteins; PPAR γ – peroxisome proliferators-activated receptor γ ; C/EBPs (C/EBP α , C/EBP β) – CCAAT/enhancer-binding proteins; KLF – Krüppel-like factor; CREB (cAMP response element-binding protein); PRDM16 – positive regulatory domain 1-binding factor 16; PGC-1 α – peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha; Plac8 – placental-specific protein 8; FOXC2 – forkhead box protein C2; COX2 – cyclooxygenase 2; TLE3 – transducin-like enhancer protein 3; β 3-AR агонист – агонист β 3-адренорецептора (β -adrenergic receptor agonist); FGF21 – fibroblast growth factor 21

Предшественники Myf5⁺ для дифференциации в зрелые бурые адипоциты индуцируются белками BMP7 (костным морфогенетическим белком 7), PPAR γ (рецептором γ , активируемым пролифератором пероксисом), C/EBP α , C/EBP β (энхансер-связывающими белками) в сотрудничестве с PRDM16 (транскрипционным корегулятором PR, содержащим домен 16) и PGC-1 α (гамма-коактиватор 1-альфа, рецептора, активируемого пролифератором пероксисом). Krüppel-подобные факторы (KLF) совместно с энхансер-связывающими протеинами (C/EBP α , C/EBP β) и белком, связывающим цАМФ-зависимый элемент (CREB), являются первыми транскрипционными факторами, которые воспринимают адипогенные стимулы и включают адипогенный каскад с экспрессией ряда генов. Дифференцировку бурых жировых клеток запускает клеточный фактор Plac8 (placental-specific protein 8) за счет транскрипции гена *CEBPB*.

Белые адипоциты могут быть преобразованы в бежевые (осуществляется браунинг) под воздействием холода, β -адренергического аго-

ниста или агониста PPAR γ , при активации адренергического рецептора, FGF21 (фактора роста фибробластов 21), PGC-1 α (гамма-коактиватора-1 альфа), FOXC2 (forkhead box protein C2) и циклооксигеназы-2 [14; 17; 18]. Транскрипционный корепрессор TLE3 (transducin-like enhancer protein 3), наоборот, ингибирует адипогенез бурых адипоцитов (см. рисунок).

Браунингом (побурением) называют образование бежевых жировых клеток из белых, что обусловлено определенными условиями их стимуляции [6, 19–21]. Бежевые адипоциты имеют морфофункциональные характеристики и физиологические процессы, схожие со свойствами белой и бурой ЖТ. Они зачастую обнаруживаются при исследованиях в подкожных отложениях белой ЖТ (шейной, надключичной и паховой областях тела) [22]. По своей морфологии данные адипоциты многокапельные, имеют умеренное число митохондрий и характеризуются низким содержанием белка UCP1 [12, 19, 23–24].

Костные морфогенные белки (bone morphogenetic proteins, BMP), относящиеся к

суперсемейству росттрансформирующих факторов β , оказывают стимулирующее воздействие на регуляцию бурого и бежевого адипогенеза, индуцируя ген *PRDM16* и другие регуляторы адипогенеза (см. рисунок) [13]. Фактор транскрипции Hlx (H2.0 like homeobox), как регулятор браунинга в белой ЖТ, взаимодействует с белком PRDM16 и активируется им для контроля селективной экспрессии генов бурой ЖТ и митохондриального биогенеза. В опытах гетерозиготные нокаутированные по гену *Hlx* мыши имели дефекты браунинга белой ЖТ, непереносимость глюкозы и стеатоз печени, вызванный высоким содержанием жира. И напротив, трансгенная экспрессия Hlx на физиологическом уровне запускает полную программу термогенеза и превращает белую ЖТ в бежевый жир, улучшает гомеостаз глюкозы, предотвращая ожирение и стеатоз печени (см. рисунок) [25].

На развитие бурых жировых клеток через ген *PRDM16* могут влиять и некоторые микроРНК (miR-133, miR-193B, miR-365). Например, miR-196a подавляет экспрессию гена белого жира *Hoxc8* (homeobox C8) в белой ЖТ и может активировать C/EBP β , запуская адипогенез бежевых жировых клеток [13, 26]. Метаболическая устойчивость белка PRDM16 контролируется агонистом PPAR γ . Выяснено, что бежевый адипогенез в белой ЖТ может запускать тиазолидиндион, который стимулирует ядерные рецепторы, активируемые PPAR γ , усиливая синтез транспортеров глюкозы, с последующей ее активной транспортировкой в адипоциты, миоциты и усилением процессов синтеза гликогена и протекания гликолиза. Н. Ohno et al. определили, что агонисты PPAR γ (розиглитазон) вызывают формирование бурых жировых клеток, обеспечивая продление времени функционирования белка PRDM16 [27]. Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что гормоны ирисина и мелатонин стимулируют превращение белых адипоцитов в бежевые [28].

У мышей снижение активности гена *PRDM16* с использованием малых шпилечных РНК приводит к потере характерных особенностей бурых адипоцитов, что доказывает важную роль PRDM16 в клеточных перестройках бурой ЖТ [29]. В экспериментах по трансплантации мышам фибробластов с генами *PRDM16* и *CEBPB* происходил эктопический адипогенез с формированием клеток, имеющих биохимические и морфологические признаки бурых жировых клеток [30]. Исходя из изложенного, трансплантацию стволовых клеток бурых адипоцитов у мышей-реципиентов также можно рассматривать как средство для стимуляции усиленного термогенеза в бурых и беже-

вых адипоцитах [28]. Нокаутирование предшественников бурых адипоцитов по генам *PRDM16* и *CEBPB* приводит к образованию клеток, имеющих фенотип гладких миоцитов [15, 30].

Особенности функционирования PRDM16 в бурой ЖТ

Бурая ЖТ имеет подкожную локализацию: чаще встречается в надключичной, подключичной, межлопаточной областях, вдоль позвоночного столба, в подмышечных и локтевых ямках, вокруг почек, надпочечников, щитовидной железы и аорты, окружает мышцы и кровеносные сосуды шеи, содержится в жировом теле щек [31, 32]. При формировании бурых адипоцитов активируется ген *PRDM16*, который осуществляет контроль и дифференцировку клеток бурой ЖТ через транскрипцию кодируемого белка [33], соответственно, белка PRDM16 в них больше, чем в белых жировых клетках. Бурые адипоциты содержат также большое количество митохондрий, обогащенных термогенином (UCP1), который изменяет характер течения процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях, в результате чего химическая энергия, накопленная в виде градиента H⁺, высвобождается в виде тепловой энергии, минуя АТФ-синтазу, для предохранения организма от переохлаждения. При этом осуществляются термогенез в бурых жировых клетках и интенсивное потребление ими липидов и глюкозы.

Согласно приведенным в литературе данным, активированная бурая ЖТ (70 мл) за одни сутки может утилизировать до 20–30 г глюкозы из кровеносного русла, что может увеличить энергозатраты и препятствовать формированию ожирения [5, 6, 33]. При холодовой активации бурой ЖТ у мужчин 23–42 лет с индексом массы тела от 23,7 до 31,0 кг/м² при снижении температуры кожи на 3,8 ± 0,4 °C без изменения основной температуры тела расход энергии в состоянии покоя увеличился примерно в 1,8 раза (повышение энергозатрат на термогенез) [34]. Согласно другим данным, острое холодовое воздействие (2–6 ч при температуре воздуха 16–19 °C) сопровождается повышением энергозатрат бурой ЖТ на 13–80 % [35]. Активная бурая ЖТ (при 30-минутной стимуляции) ежедневно обеспечивает энергозатраты, равные 15–25 ккал [36]. При пятичасовой активации энергозатраты в бурой ЖТ (на 50–100 мл) у здоровых взрослых мужчин увеличиваются до 30 % (23 г глюкозы или более 80 ккал за 24 часа) [37].

Ожирение с термодинамической точки зрения является результатом несоответствия между потреблением и расходом энергии в организме. На сегодняшний день стратегии профилактики и лечения ожирения путем коррекции образа

жизни, основанные на снижении поступления энергии с пищей и увеличении ее расхода, оказались неэффективными вследствие их долгосрочности. При интерпретации результатов исследований, рассмотренных выше, важно учитывать, что хроническое увеличение веса может быть результатом небольшого ежедневного нарушения энергетического баланса. Например, избыток энергии в 25 ккал/день у людей может привести к возрастанию массы тела на 1 кг в год. Таким образом, даже спорадическая активация бурой ЖТ может оказывать значимый кумулятивный эффект на энергобаланс организма и ожирение в течение нескольких месяцев или лет [35, 38].

Масса тела человека, его возраст и уровень глюкозы (натошак) имеют достоверную обратную корреляцию с активным функционированием бурой ЖТ [39, 40]. У лиц младше 50 лет бурая ЖТ встречается в 3 раза чаще, чем у пожилых людей старше 64 лет, что может пояснить их неспособность переносить пониженную температуру окружающей среды [41]. Предполагаемая гипотеза о влиянии диетического лечения l-ментолом для стимуляции активности бурого жира у людей как нового терапевтического подхода для увеличения затрат энергии организмом остается недоказанной [42].

Особенности функционирования PRDM16 в белой ЖТ

Белая ЖТ – преобладающий тип ЖТ у человека. Наибольшие ее скопления локализованы в области живота, бедер, ягодиц (подкожная ЖТ), в сальниках и вокруг внутренних органов (висцеральная ЖТ) [43]. Белые адипоциты крупные, имеют округлую форму, содержат большую светлую центральную каплю жира, цитоплазма и ядро смещены к плазмолемме.

Ранее высказывалось предположение о наличии белка PRDM16 исключительно в бурой ЖТ, но дальнейшие научные изыскания в этой области показали его высокое содержание и в белой ЖТ [33]. На мышцах показано, что экспрессия мРНК и белка PRDM16 в подкожной клетчатке паховой области составляет до 50 % уровня величин межлопаточной бурой ЖТ [33]. В миобластах или преадипоцитах белой ЖТ ген *PRDM16* активирует программу браунинга с усилением процессов метаболизма, тканевой энергоемкости и увеличением расхода энергии организма [19, 24]. Для активации браунинга применяют холодovou стимуляцию белой ЖТ, что усиливает биогенез митохондрий и процессы липолиза в ней [8, 44, 45]. Умеренное краткосрочное холодовое воздействие на организм ранее рассматривалось в исследованиях бурой ЖТ. Получены результаты, свидетель-

ствующие об увеличении скорости обменных процессов, о повышении чувствительности клеток к инсулину на 43 % у больных сахарным диабетом 2 типа и уменьшении индекса массы тела [6, 28, 46]. Пересадка измененной «холодовой» микробиоты кишечника сопровождается активацией браунинга в белой ЖТ и уменьшением индекса массы тела [47, 48]. Трансплантация белой ЖТ от мышей с делецией гена *PRDM16* мышам с ожирением не приводила к побурению белой ЖТ и положительному эффекту в лечении ожирения. Полученные результаты указывают, что активация гена *PRDM16* и бежевые адипоциты необходимы для побурения белого жира, усиления процессов метаболизма и расхода энергии организма [49, 50].

Согласно экспериментальным данным, В-клеточный фактор 2 (B cell factor 2, EBF2) является регулятором транскрипции гена *PRDM16* и запуска генетической программы браунинга в миобластах и адипоцитах белой ЖТ. В эксперименте на самцах мышей 8–12-недельного возраста на культурах стромальной сосудистой фракции, выделенных из паховой бурой ЖТ и трансдуцированных вирусом с целью гиперэкспрессии EBF2, выявлено повышение в 4 раза уровня мРНК EBF2 относительно ее содержания в бурых жировых клетках. EBF2 значительно увеличивал экспрессию многих специфичных для бурых адипоцитов генов, в том числе кодирующего UCP1 – почти в 500 раз, 4–10-кратное увеличение PRDM16, PGC-1 α , PPAR α и CIDEA – в 4–10 раз [51]. Бурые жировые клетки и ткани мышей с дефицитом EBF2 демонстрировали потерю специфических для бурого жира характеристик и термогенной способности [36].

Роль PRDM16 в адипоцитах ЖТ

Повышение содержания белка PRDM16 в ЖТ приводит к активному индуцированию генов *UCP1*, *CIDEA* и усилению теплопродукции [33]. Дальнейшее изучение стимуляции процессов термогенеза в бурых адипоцитах улучшит понимание их терапевтического эффекта в лечении ожирения, диабета 2 типа и развитии атеросклероза [29, 52]. Так, например, уже доказано благотворное воздействие физических упражнений для профилактики ожирения и диабета 2 типа. Тканевая адаптация, происходящая в белой и бурой ЖТ в ответ на физические нагрузки, приводит к уменьшению размеров адипоцитов, изменению экспрессии генов и повышению митохондриальной активности клеток [53].

Одной из основных функций белой ЖТ является запасание энергии, поступающей из пищи, в форме триглицеридов [29, 33, 39]. В опытах на трансгенных мышцах aP2-PRDM16 показано, что

наличие в подкожной жировой клетчатке белка PRDM16 сопровождается активацией генов-маркеров побурения ЖТ (кодирующих UCP1, CIDEA, PGC-1 α) и обуславливает формирование в ней бежевых адипоцитов. В экспериментах P. Seale et al. выявлено, что трансгенные мыши aP2-PRDM16 (имеющие повышенную толерантность к глюкозе и сверхэкспрессию гена *PRDM16*), употребляющие 60%-й высокожировой рацион питания, имели меньший прирост веса (на 15–20 %) в сравнении с мышами дикого типа, получающими аналогичный рацион; доказано, что весовые различия вызваны повышением в организме мышей энергозатрат; установлено, что мыши трансгенного типа потребляли кислород на протяжении 72 часов в большем объеме (на 4–12 %) в сравнении с мышами дикого типа. Полученные данные свидетельствуют о повышении у трансгенных мышей энергетических затрат, которые связаны с регуляцией термогенеза в адипоцитах белком PRDM16 через активацию экспрессии генов белков UCP1 и CIDEA [33].

Белок PRDM16 относят к специфическим маркерам бурых и бежевых адипоцитов. Стимуляция β 3-селективными адренергическими агонистами и холодовая адаптация активирует ген *PRDM16* в клетках, повышая экспрессию белка UCP1 и образование бежевых адипоцитов [33, 54, 55]. Данные результаты подтверждают, что белок PRDM16 является самостоятельным регулятором функционирования бежевой ЖТ, контролируя термогенез в белой ЖТ [33]. В исследовании по изучению связи между экспрессией мРНК белка UCP1 в белой ЖТ человека и маркерами ожирения выявлено, что экспрессия гена *PRDM16* положительно коррелирует с концентрацией мРНК UCP1 в висцеральной ЖТ. Доказано участие белка UCP1 в патогенезе метаболических заболеваний человека, связанных с ожирением [56]. Получены достоверные данные о разных уровнях метилирования промотора гена *PRDM16* в висцеральной ЖТ лиц с нормальным и избыточным весом, что подтверждает роль метилирования ДНК в процессах развития ЖТ и ее вероятной дисфункции при ожирении [57, 58].

Закключение

Исследования бурой и бежевой ЖТ у людей разных возрастов представляют повышенный интерес, так как данные ткани обладают большей метаболической активностью и большими энергозатратами в сравнении с белой ЖТ. В настоящее время они рассматриваются как возможные объекты для повышения расходования энергетических запасов организма и лечения ожирения.

В обзоре рассматривается несколько факторов транскрипции для бурых и бежевых адипоцитов, которые способствуют пониманию того, как осуществляется адипогенез, происходит активация и регуляция функционирования данных метаболически активных тканей. Выявлена весомая роль гена и белка PRDM16 в осуществлении бурого адипогенеза, активации побурения белой ЖТ, формировании бежевых адипоцитов. Бурые адипоциты и образовавшиеся бежевые могут способствовать увеличению общего энергетического расхода организма через усиление поглощения углеводов (в виде глюкозы) и липидов из общей системы кровотока. Повышение активности гена *PRDM16* в ЖТ запускает экспрессию генов *UCP1* и *CIDEA* с образованием белков, способствующих усиленной выработке тепла клетками ЖТ.

Таким образом, согласно представленным данным, в лечении ожирения перспективно использование активации белка PRDM16, который обеспечивает бурый адипогенез и стимулирует побурение белой ЖТ, что сопровождается активацией процессов метаболизма, липолиза, повышением энергозатрат и в конечном итоге обеспечивает уменьшение массы тела. Для активации белка PRDM16 целесообразно использование умеренного холодового воздействия на ЖТ.

Список литературы / References

1. Афанаскина Л.Н., Деревцова С.Н., Синдеева Л.В., Хапилина Е.А., Медведева Н.Н. Бурая жировая ткань: особенности биологии, участие в энергетическом обмене и ожирении (обзор литературы). *Вестн. РАМН*. 2020;75(4):326–330. doi: 10.15690/vramn1316
2. Afanaskina L.N., Derevtsova S.N., Sindeeva L.V., Hapilina E.A., Medvedeva N.N. Brown adipose tissue: features of biology, participation in energy metabolism and obesity (literature review). *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(4):326–330. [In Russian]. doi: 10.15690/vramn1316
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627–2642. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3
4. Inoue Y., Qin B., Poti J., Gordon-Larsen P. Epidemiology of obesity in adults: latest trends. *Curr. Obes. Rep.* 2018;7(4):276–288. doi: 10.1007/s13679-018-0317-8
5. Islam M.T., Henson G.D., Machin D.R., Bramwell R.C., Donato A.J., Lesniewski L.A. Aging differentially impacts vasodilation and angiogenesis in

arteries from the white and brown adipose tissues. *Exp. Gerontol.* 2020;142:111126. doi: 10.1016/j.exger.2020.111126

5. Samuelson I., Vidal-Puig A. Studying brown adipose tissue in a human *in vitro*. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11:629. doi: 10.3389/fendo.2020.00629

6. Cheng L., Wang J., Dai H., Duan Y., An Y., Shi L., Lv Y., Li H., Wang C., Ma Q., ... Zhao B. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Adipocyte*. 2021;10(1):48–65. doi: 10.1080/21623945.2020.1870060

7. Chait A., den Hartigh L.J. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:22. doi: 10.3389/fcvm.2020.00022

8. Егоров А.Д., Пеньков Д.Н., Ткачук В.А. Молекулярные и клеточные механизмы адипогенеза. *Сак. диабет.* 2015;18(2):12–19. doi: 10.14341/DM2015212-19

Egorov A.D., Penkov D.N., Tkachuk V.A. Molecular and cellular mechanisms of adipogenesis. *Sakhar'nyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2015;18(2):12–19. [In Russian]. doi: 10.14341/DM2015212-19

9. Отт А.В., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Эпикардальное ожирение как один из основных критериев метаболически тучного фенотипа ожирения. *Сиб. мед. обозрение*. 2017;(4):44–53. doi: 10.20333/2500136-2017-4-44-53

Ott A.V., Chumakova G.A., Veselovskaya N.G. Epicardial obesity as one of the main criteria for the metabolic obese phenotype of obesity. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*. 2017;(4):44–53. [In Russian]. doi: 10.20333/2500136-2017-4-44-53

10. Ladoux A., Peraldi P., Chignon-Sicard B., Dani C. Distinct shades of adipocytes control the metabolic roles of adipose tissues: from their origins to their relevance for medical applications. *Biomedicines*. 2021;9(1):40. doi: 10.3390/biomedicines9010040

11. Cohen P., Kajimura S. The cellular and functional complexity of thermogenic fat. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2021;22(6):393–409. doi: 10.1038/s41580-021-00350-0

12. Bartelt A., Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014;10(1):24–36. doi: 10.1038/nrendo.2013.204

13. Кокшарова Е.О., Майоров А.Ю., Шестакова М.В., Дедов И.И. Метаболические особенности и терапевтический потенциал бурой и «бежевой» жировой ткани. *Сак. диабет.* 2014;(4):5–15. doi: 10.14341/DM201445-15

Koksharova E.O., Mayorov A.Yu., Shestakova M.V., Dedov I.I. Metabolic characteristics and therapeutic potential of brown and 'beige' adipose tissues. *Sakhar'nyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2014;(4):5–15. [In Russian]. doi: 10.14341/DM201445-15

14. Park A., Kim W.K., Bae K.H. Distinction of white, beige and brown adipocytes derived from mesenchymal stem cells. *World J. Stem Cells*. 2014;6(1):33–42. doi: 10.4252/wjsc.v6.i1.33

15. Seale P., Bjork B., Yang W., Kajimura S., Chin S., Kuang S., Scimè A., Devarakonda S., Conroe H.M., Erdjument-Bromage H., ... Spiegelman B.M. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature*. 2008;454(7207):961–967. doi: 10.1038/nature07182

16. Timmons J.A., Wennmalm K., Larsson O., Walden T.B., Lassmann T., Petrovic N., Hamilton D.L., Gimeno R.E., Wahlestedt C., Baar K., Nedergaard J., Cannon B. Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007;104(11):4401–4406. doi: 10.1073/pnas.0610615104

17. Kajimura S., Seale P., Tomaru T., Erdjument-Bromage H., Cooper M.P., Ruas J.L., Chin S., Tempst P., Lazar M.A., Spiegelman B.M. Regulation of the brown and white fat gene programs through a PRDM16/CtBP transcriptional complex. *Genes Dev.* 2008;22(10):1397–1409. doi: 10.1101/gad.1666108

18. Tews D., Wabitsch M. Renaissance of brown adipose tissue. *Horm. Res. Paediatr.* 2011;75(4):231–239. doi: 10.1159/000324806

19. Chechi K., van Marken Lichtenbelt W., Richard D. Brown and beige adipose tissues: phenotype and metabolic potential in mice and men. *J. Appl. Physiol.* 2018;124(2):482–496. doi: 10.1152/jappphysiol.00021.2017

20. Okla M., Kim J., Koehler K., Chung S. Dietary factors promoting brown and beige fat development and thermogenesis. *Adv. Nutr.* 2017;8(3):473–483. doi: 10.3945/an.116.014332

21. Драпкина О.М., Ким О.Т. Бурая жировая ткань – новая мишень борьбы с ожирением? *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2021;20(5):134–138. doi: org/10.15829/1728-8800-2021-2860

Drapkina O.M., Kim O.T. Is brown adipose tissue a new target for obesity therapy? *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5): 134–138. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2860

22. Long J.Z., Svensson K.J., Tsai L., Zeng X., Roh H.C., Kong X., Rao R.R., Lou J., Lokurkar I., Baur W., ... Spiegelman B.M. A smooth muscle-like origin for beige adipocytes. *Cell Metab.* 2014;19(5):810–820. doi: 10.1016/j.cmet.2014.03.025

23. Contreras C., Nogueiras R., Diéguez C., Rahmouni K., López M. Traveling from the hypothalamus to the adipose tissue: The thermogenic pathway. *Redox Biol.* 2017;12:854–863. doi: 10.1016/j.redox.2017.04.019

24. Wankhade U.D., Shen M., Yadav H., Thakali K.M. Novel browning agents, mechanisms, and ther-

apeutic potentials of brown adipose tissue. *Biomed. Res. Int.* 2016;2016:2365609. doi: 10.1155/2016/2365609

25. Huang L., Pan D., Chen Q., Zhu L.J., Ou J., Wabitsch M., Wang Y.X. Transcription factor Hlx controls a systematic switch from white to brown fat through Prdm16-mediated co-activation. *Nat. Commun.* 2017;8(1):68. doi: 10.1038/s41467-017-00098-2

26. Mori M., Nakagami H., Rodriguez-Araujo G., Nimura K., Kaneda Y. Essential role for miR-196a in brown adipogenesis of white fat progenitor cells. *PLoS Biol.* 2012;10(4):e1001314. doi: 10.1371/journal.pbio.1001314

27. Ohno H., Shinoda K., Spiegelman B.M., Kajimura S. PPAR γ agonists induce a white-to-brown fat conversion through stabilization of PRDM16 protein. *Cell Metabolism.* 2012;15(3):395–404. doi: 10.1016/j.cmet.2012.01.019

28. McMillan A.C., White M.D. Induction of thermogenesis in brown and beige adipose tissues: molecular markers, mild cold exposure and novel therapies. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2015;22(5):347–352. doi: 10.1097/MED.0000000000000191

29. Seale P., Kajimura S., Yang W., Chin S., Rohas L.M., Uldry M., Tavernier G., Langin D., Spiegelman B.M. Transcriptional control of brown fat determination by PRDM16. *Cell Metabolism.* 2007;6(1):38–54. doi: 10.1016/j.cmet.2007.06.001

30. Kajimura S., Seale P., Kubota K., Lunsford E., Frangioni J.V., Gygi S.P., Spiegelman B.M. Initiation of myoblast to brown fat switch by a PRDM16-C/EBP β transcriptional complex. *Nature.* 2009;460(7259):1154–1158. doi: 10.1038/nature08262

31. Nedergaard J., Bengtsson T., Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007;293(2):444–452. doi: 10.1152/ajpendo.00691.2006

32. Cypess A.M., Lehman S., Williams G., Tal I., Rodman D., Goldfine A.B., Kuo F.C., Palmer E.L., Tseng Y.-H., Doria A., Kolodny G.M., Kahn C.R. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N. Engl. J. Med.* 2009;360(15):1509–1517. doi: 10.1056/nejmoa0810780

33. Cereijo R., Giralt M., Villarroya F. Thermogenic brown and beige/brite adipogenesis in humans. *Ann. Med.* 2015;47(2):169–177. doi: 10.3109/07853890.2014.952328

34. Ouellet V., Labbe S.M., Blondin D.P., Phoenix S., Guérin B., Haman F., Turcotte E.E., Richard D., Carpentier A.C. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *J. Clin. Invest.* 2012;122(2):545. doi: 10.1172/JCI60433

35. Porter C., Chondronikola M., Sidossis L.S. The therapeutic potential of brown adipocytes in human. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2015;6:156. doi: 10.3389/fendo.2015.00156

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

37. Chondronikola M., Volpi E., Borsheim E., Porter C., Annamalai P., Enerbäck S., Lidell M.E., Saraf M.K., Labbe S.M., Hurren N.M., ... Sidossis L.S. Brown adipose tissue improves whole body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans. *Diabetes.* 2014;63(12):4089–4099. doi: 10.2337/db14-0746

38. Романцова Т.И. Жировая ткань: цвета, депо и функции. *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(3):282–301. doi: 10.14341/omet12748

Romantsova T.I. Adipose tissue: colors, depots and functions. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism.* 2021;18(3):282–301 [In Russian]. doi: 10.14341/omet12748

39. Moonen M.P.B., Nascimento E.B.M., van Marken Lichtenbelt W.D. Human brown adipose tissue: Underestimated target in metabolic disease? *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Biol. Lipids.* 2019;1864(1):104–112. doi: 10.1016/j.bbalip.2018.05.012

40. Chondronikola M., Volpi E., Borsheim E., Porter C., Saraf M.K., Annamalai P., Yfanti C., Chao T., Wong D., Shinoda K., ... Sidossis L.S. Brown adipose tissue activation is linked to distinct systemic effects on lipid metabolism in humans. *Cell. Metab.* 2016;23(6):1200–1206. doi: 10.1016/j.cmet.2016.04.029

41. Zoico E., Rubele S., de Caro A., Nori N., Mazzali G., Fantin F., Rossi A., Zamboni M. Brown and beige adipose tissue and aging. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019;10:368. doi: 10.3389/fendo.2019.00368

42. Sakellariou P., Valente A., Carrillo A.E., Metisios G.S., Nadolnik L., Jamurtas A.Z., Koutedakis Y., Boguszewski C., Andrade C.M.B., Svensson P.A., ... Flouris A.D. Chronic l-menthol-induced browning of white adipose tissue hypothesis: A putative therapeutic regime for combating obesity and improving metabolic health. *Med. Hypotheses.* 2016;93:21–26. doi: 10.1016/j.mehy.2016.05.006

43. Roses E.D., Spiegelman B.M. What we talk about when we talk about fat? *Cell.* 2014;156(1-2):20–44. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.012

44. Li S., Mi L., Yu L., Yu Q., Liu T., Wang G.X., Zhao X.Y., Wu J., Lin J.D. Zbtb7b engages the long noncoding RNA Blnc1 to drive brown and beige fat development and thermogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017;114(34):E7111–E7120. doi: 10.1073/pnas.1703494114

45. Lund J., Larsen L.H., Lauritzen L. Fish oil as a potential activator of brown and beige fat thermogenesis. *Adipocyte.* 2018;7(2):88–95. doi: 10.1080/21623945.2018.1442980

46. Carpentier A.C., Blondin D.P., Virtanen K.A., Richard D., Haman F., Turcotte E.E. Brown adipose tissue energy metabolism in humans. *Front. Endo-*

- crinol. (Lausanne). 2018;9:447. doi: 10.3389/fendo.2018.00447
47. Chevalier C., Stojanović O., Colin D.J., Suarez-Zamorano N., Tarallo V., Veyrat-Durebex C., Rigo D., Fabbiano S., Stevanović A., Hagemann S., ... Trajkovski M. Gut microbiota orchestrates energy homeostasis during cold. *Cell*. 2015;163(6):1360–1374. doi: 10.1016/j.cell.2015.11.004
48. Rowan C.R., McManus J., Boland K., O'Tole A. Visceral adiposity and inflammatory bowel disease. *Int. J. Colorectal. Dis.* 2021;36(11):2305–2319. doi: 10.1007/s00384-021-03968-w
49. Cohen P., Levy J.D., Zhang Y., Frontini A., Kolodin D.P., Svensson K.J., Lo J.C., Zeng X., Ye L., Khandekar M.J., ... Spiegelman B.M. Ablation of PRDM16 and beige adipose causes metabolic dysfunction and a subcutaneous to visceral fat switch. *Cell*. 2014;156(1-2):304–316. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.021
50. Kaisanlahti A., Glumoff T. Browning of white fat: agents and implications for beige adipose tissue to type 2 diabetes. *J. Physiol. Biochem.* 2019;75(1):1–10. doi: 10.1007/s13105-018-0658-5
51. Rajakumari S., Wu J., Ishibashi J., Lim H.W., Giang A.H., Won K.J., Reed R.R., Seale P. EBF2 determines and maintains brown adipocyte identity. *Cell. Metabolism*. 2013;17(4):562–574. doi: 10.1016/j.cmet.2013.01.015
52. Roth C.L., Molica F., Kwak B.R. Browning of white adipose tissue as a therapeutic tool in the fight against atherosclerosis. *Metabolites*. 2021;11(5):319. doi: 10.3390/metabo11050319
53. Dewal R.S., Stanford K.I. Effects of exercise on brown and beige adipocytes. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Biol. Lipids*. 2019;1864(1):71–78. doi: 10.1016/j.bbalip.2018.04.013
54. Kalinovich A.V., de Jong J.M., Cannon B., Nedergaard J. UCP1 in adipose tissues: two steps to full browning. *Biochimie*. 2017;134:127–137. doi: 10.1016/j.biochi.2017.01.007
55. Poursharifi P., Attane C., Mugabo Y., Al-Mass A., Ghosh A., Schmitt C., Zhao S., Guida J., Lussier R., Erb H., ... Prentki M. Adipose ABHD6 regulates tolerance to cold and thermogenic programs. *JCI Insight*. 2020;5(24):e140294. doi: 10.1172/jci.insight.140294
56. Lim J., Park H.S., Kim J., Jang Y.J., Kim J.H., Lee Y.J., Heo Y. Depot-specific UCP1 expression in human white adipose tissue and its association with obesity-related markers. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2020;44(3):697–706. doi: 10.1038/s41366-020-0528-4
57. Liu L., Chen Y., Chen J., Lu M., Guo R., Han J., Zhang Y., Pei X., Ping Z. The relationship between PRDM16 promoter methylation in abdominal subcutaneous and omental adipose tissue and obesity. *Clin. Nutr.* 2021;40(4):2278–2284. doi: 10.1016/j.clnu.2020.10.016
58. Macartney-Coxson D., Benton M.C., Blick R., Stubbs R.S., Hagan R.D., Langston M.A. Genome-wide DNA methylation analysis reveals loci that distinguish different types of adipose tissue in obese individuals. *Clin. Epigenetics*. 2017;9:48. doi: 10.1186/s13148-017-0344-4

Сведения об авторах:

Афанаскина Любовь Николаевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-4726-3599, e-mail: afanln@mail.ru
Деревцова Светлана Николаевна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2974-5930, e-mail: Derevzova@bk.ru
Чекишева Татьяна Николаевна, ORCID: 0000-0001-6905-980X, e-mail: maks726@mail.ru
Медведева Надежда Николаевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7757-6628, e-mail: medvenad@mail.ru

Information about the authors:

Lyubov N. Afanaskina, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-4726-3599, e-mail: afanln@mail.ru
Svetlana N. Derevtsova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2974-5930, e-mail: Derevzova@bk.ru
Tatyana N. Chekisheva, ORCID: 0000-0001-6905-980X, e-mail: maks726@mail.ru
Nadezhda N. Medvedeva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7757-6628, e-mail: medvenad@mail.ru

Поступила в редакцию 30.04.2023
После доработки 15.06.2023
Принята к публикации 17.07.2023

Received 30.04.2023
Revision received 15.06.2023
Accepted 17.07.2023