

# «Бежевый» жир: взгляд на проблему

Расширенный реферат статьи Warner A., Mittag J. Breaking BAT: can browning create a better white? // J Endocrinol., 2016, Vol. 228, R 19–29.

Реферат подготовлен О.И. Виноградской.

В настоящее время проблема ожирения становится все более актуальной во всем мире. Более того, ожирение тесно связано с развитием различных метаболических заболеваний. Как следствие, стали появляться новые методики по снижению веса и улучшению чувствительности к инсулину. Недавно были получены ошеломляющие данные: оказывается, определенную популяцию адипоцитов белого жира можно перевести в почти бурый, т.е. в тот вид адипоцитов, для которых характерен повышенный термогенез за счет высокой экспрессии разобщающего белка 1. Список веществ, способных индуцировать образование так называемых «бежевых» адипоцитов, постоянно увеличивается. Однако механизмы этого процесса до сих пор до конца не ясны. Вероятно, для некоторых молекул браунинг является «побочным» эффектом. Кроме того, остается неясным, могут ли «бежевые» адипоциты оказывать значительное влияние на энергетические затраты всего организма. Эта статья является обзором, в котором представлены различные молекулярные пути, приводящие к образованию «бежевого» жира. К ним относятся прямая стимуляция или опосредованное влияние через ЦНС или иммунную систему. Также представлена дискуссия о влиянии «бежевых» адипоцитов у грызунов на расход энергии всего организма. И наконец, обсуждается возможность использования «бежевого» жира в лечении различных метаболических заболеваний человека.

## Введение

В настоящее время проблема ожирения становится всё более актуальной во всем мире [52]. Огромные инвестиции вкладываются в попытки понять патогенез ожирения, объяснить, почему в жировой ткани происходит переполнение запасов липидов, почему происходит накопление жиров в других органах. Не меньшие средства идут на поиск терапевтических возможностей по снижению веса. Недавно проведенные исследования показали, что, вероятно, ответы на все эти многочисленные вопросы лежат в самом жире, который можно заставить сжигать «топливо», а не хранить его. В обзоре представлен современный взгляд на термогенную жировую ткань, обсуждается ее терапевтический потенциал в борьбе с ожирением и сахарным диабетом 2 типа.

## Три типа жировой ткани

По современным представлениям существует три типа жировой ткани: белая, бурая и «бежевая». Адипоциты белой жировой ткани (WAT — white adipose tissue) имеют крупную округлую форму и содержат небольшое количество митохондрий. У мышечной WAT преимущественно

располагается вокруг половых желез (перигонадная WAT, у самцов мышечной — эпидидимальная WAT), подкожно ближе к задним конечностям (паховая WAT) [6]. У человека WAT разделяется на подкожную и висцеральную (вдоль желудочно-кишечного тракта). Также висцеральная жировая ткань располагается вокруг внутренних органов, например сердца (эпикардальная WAT), почек (паранефральная WAT), легких (легочная WAT) и артерий (периадвентициальная WAT). WAT защищает нас от холода и запасает энергию преимущественно в виде триглицеридов. Как только WAT оказывается переполненной триглицеридами, т.е. дальнейшие ее возможности по запасу жирных кислот исчерпаны, жирные кислоты накапливаются в кровотоке и начинают откладываться в других органах, например печени и мышцах. Этот феномен называется липотоксичностью и приводит к инсулинорезистентности, сахарному диабету 2 типа, сердечно-сосудистым заболеваниям [36, 91].

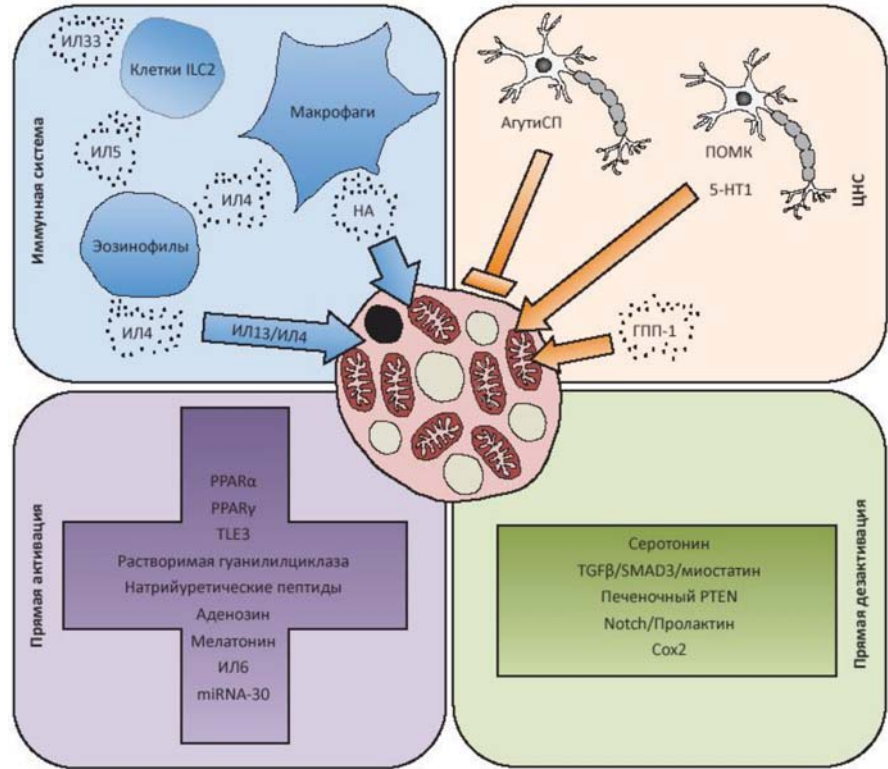
Адипоциты бурой жировой ткани (BAT — brown adipose tissue) содержат множество липидных капель и большое количество

во митохондриях. У грызунов BAT расположена преимущественно в межлопаточной области и, в меньшей степени — вокруг почек и подмышечной области [88]. В организме человека у новорожденных BAT расположена в области шеи и занимает около 3,5 мл [23, 57, 101] и, по-видимому, предназначена для согревания тока крови, поступающего в головной мозг [88, 93]. Также BAT расположена в надключичной и паранефральной областях. Несмотря на то что и BAT, и WAT обладают возможностью запасать липиды, они происходят из разных клеток-предшественников. Существует гипотеза, что бурые адипоциты и скелетные миоциты имеют общего предшественника, поскольку в обоих типах клеток обнаруживается Myf5. Известно, что Myf5-положительные мезенхимальные клетки служат источником для бурых преадипоцитов и миоцитов, из которых затем образуются зрелые клетки. Преобразованию клеток-предшественников BAT в зрелые бурые адипоциты способствует экспрессия ими PRDM16 и BMP7 [73, 85, 97].

Особенностью BAT является способность окислять субстраты с образованием тепла для под-

держания температуры тела в условиях низких температур. Этот процесс называется «несократительный термогенез», особенно необходимый во время спячки [15]. Образование тепла происходит при помощи разобщающего белка 1 (UCP1, термогенин), который ослабляет протонный градиент в митохондриях, что способствует термогенезу вместо образования АТФ. Хотя UCP1, безусловно, является основным фактором, определяющим термогенный эффект ВАТ, однако существует множество других факторов, участвующих в термогенезе: коактиватор-1 PPAR $\gamma$ , RIP 140 (receptor interacting protein), эффектор А, схожий с DFFA, вызывающий гибель клетки [26, 98].

Недавно у грызунов был открыт новый тип жировой ткани — «бежевая» (beige/brite (brown in white)) [107]. Несмотря на то что этот тип термогенных адипоцитов содержит большее количество митохондрий и обладает экспрессией UCP1, он располагается среди белых адипоцитов. «Бежевые» адипоциты обладают многими характеристиками классических бурых адипоцитов, в том числе тем же уровнем экспрессии UCP1 в митохондриях [86]. Тем не менее их профиль экспрессии значительно отличается от бурых адипоцитов и варьирует в зависимости от расположения в организме и источника происхождения. В ходе опытов было выявлено, что «бежевые» адипоциты могут возникать либо непосредственно из Myh11-положительных предшественников гладкомышечных клеток [53] или из преадипоцитов, образовавшихся из мезодермальных стволовых клеток, или из уже существующих белых адипоцитов. Процесс трансформации белых адипоцитов в «бежевые» называется браунингом [2, 16, 82, 88, 93], хотя в литературе под этим термином часто понимают любые процессы, приводящие к образованию «бежевых» адипоцитов.



**Рис. 1.** Механизмы образования бежевого жира из белого при участии иммунной системы, ЦНС, прямой активации, непрямого ингибирования. Агути-связанный пептид; Cox — циклооксигеназа; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1; ИЛ — интерлейкин; клетки ILC2 — лимфоидные клетки врожденного иммунитета 2 типа; miRNA — микроРНК; ПОМК — проопиомеланокортин; PTEN — фосфатаза с двойной субстратной специфичностью; TGF — трансформирующий фактор роста; 5-HT1 — рецептор 5-гидрокситриптамина 1 типа

Вклад этих процессов зависит от конкретной локализации WAT, содержащей UCP1-положительные адипоциты. Так, перигонадные белые адипоциты не трансформируются в «бежевые» и характеризуются низким потреблением кислорода в ответ на норадреналин. В отличие от перигонадной, для паховой WAT характерна высокая частота браунинга [65]. У людей также идут процессы браунинга в WAT [39, 107], расположенной вокруг органов, например в эпикардальной WAT [80]. На сегодняшний день выделено множество агентов, участвующих в процессах образования «бежевых» адипоцитов (рис. 1). Благодаря новым исследованиям этот список будет постепенно расширяться. Таким образом, образование «бежевых» адипоцитов идет несколькими путями в зависимости от локализации WAT и вида организма (грызун, человек).

## Процессы браунинга

Браунинг в WAT осуществляется различными путями: через активацию симпатической нервной системы, через миграцию и активацию клеток иммунной системы в WAT, посредством прямого воздействия на белые адипоциты или клетки-предшественники «бежевых» адипоцитов (рис. 1).

Основная роль в процессах браунинга с участием ЦНС отводится нейронам гипоталамуса, который, как известно, является главным регулятором вегетативной нервной системы. Эти нейроны, продуцирующие проопиомеланокортин и агути-связанный пептид, участвующие в регуляции аппетита, влияют на процесс браунинга. Проопиомеланокортин усиливает браунинг, тогда как агути-связанный пептид его подавляет [24, 79]. Гипоталамический ГПП-1 стимулирует браунинг [9, 55] и повышает захват

жирных кислот подкожной WAT [43]. Также для поддержания необходимого уровня экспрессии мРНК UCP1 в «бежевых» адипоцитах важна активность 5-гидрокситриптамин-содержащих нейронов [58]. Все вышеперечисленные агенты являются лишь верхушкой айсберга, отражающей влияние ЦНС на браунинг через регулирование симпатического тонуса, поступающего к белой жировой ткани.

Недавно было установлено, что в процессе браунинга принимает участие иммунная система. Макрофаги белой жировой ткани под воздействием определенных активаторов начинают выделять катехоламины [71], которые запускают браунинг по такому же пути, как и симпатическая стимуляция. Интересно, что превращение белых адипоцитов в «бежевые» в ответ на воздействие холода также происходит при участии иммунной системы, точнее эозинофилов, сигнального пути интерлейкина-4 (ИЛ4)/ИЛ13 [71]. Последнее исследование позволило нам понять эти сложные иммунологические сигнальные пути: под воздействием ИЛ33 лимфоидные клетки врожденного иммунитета 2 типа (ILC2) начинают синтезировать ИЛ5, который в свою очередь заставляет эозинофилы синтезировать ИЛ4. Последний активирует макрофаги, что приводит к синтезу норадреналина, который и запускает браунинг в WAT. Вероятно, ИЛ4 и ИЛ13 могут напрямую оказывать влияние на WAT, что также усиливает образование «бежевых» адипоцитов [14, 29, 48].

Благодаря многочисленным исследованиям удалось установить механизмы, напрямую запускающие браунинг в WAT. К ним относится активация PPAR $\alpha$  [72] и PPAR $\gamma$  [68], фактор роста фибробластов (FGF21) [19], ИЛ6 [69], натрийуретические пептиды [12], активация актаденозина через A2A-рецепторы [32], мелатонин [40], TLE3 (TLE3 transducing enhancer of split 3) [100], растворимая гуанилилциклаза [34] или через микроРНК (miRNA-30) [35].

К сожалению, точные механизмы остаются до сих пор неизвестны, и, вероятно, некоторые из выявленных кандидатов вполне могут воздействовать через непрямые механизмы, например через усиление симпатического тонуса, который через активацию  $\beta$ -адренергических рецепторов повышает термогенез [4]. Другие вещества могут изменять температуру тела через усиление потери тепла [106]. Более того, некоторые благоприятные метаболические эффекты некоторых молекул, например FGF21, не зависят от UCP1 [81, 99].

Помимо агентов, которые активируют браунинг, имеется множество сигнальных путей, которые его блокируют. Следовательно, ингибирование этих путей будет способствовать образованию «бежевых» адипоцитов. К таким сигнальным путям относится периферический уровень серотонина [20], каскад TGF $\beta$ /SMAD3/миостатин [87, 90], печеночный PTEN (фосфатаза с двойной субстратной специфичностью) [70], сигнальные пути рецептор-зависимого латентного фактора транскрипции, локализованного в клеточной цитоплазме (Notch), или рецептора пролактина [3, 10], циклооксигеназа-2 (Cox2) [56].

### Повышают ли «бежевые» адипоциты энергетические траты всего тела у грызунов?

Исследования *in vitro* показали, что для «бежевых» адипоцитов характерен такой же термогенный потенциал, как и для бурых [86]. Однако в исследованиях на грызунах *in vivo* UCP-1-зависимое потребление кислорода в «бежевой» жировой ткани составило только 20 % от потребления кислорода бурой жировой ткани. Более того, общая масса митохондрий в «бежевых» адипоцитах паховой области составила в лучшем случае 30 % от общей массы митохондрий бурого жира [86]. У крыс линии Цукер с ожирением и сахарным диабетом  $\beta$ -адренергически-индуцированное повышение метаболизма глюкозы в под-

кожной белой жировой ткани оказалось в 40 раз ниже, чем в бурой [50]. Таким образом, неясно, могут ли «бежевые» адипоциты внести существенный вклад в энергетические затраты всего тела, особенно учитывая тот факт, что экспериментов с прямым измерением их термогенного вклада проводится недостаточно. Недостаток понимания этих тонких механизмов объясняется сложностью взаимодействия между VAT и браунингом WAT, поскольку VAT и WAT оказывают взаимное влияние друг на друга [66], использованием холодного фактора или фармакологических агентов, например агонистов  $\beta_3$ -адренергических рецепторов, которые влияют как на бурый, так и на «бежевый» жир, использованием в качестве показателя термогенной активности мРНК UCP1 [61].

Не всегда можно ориентироваться на уровень экспрессии мРНК UCP1 как показателя активности процесса браунинга и термогенеза, особенно когда необходимо оценить функциональную значимость браунинга в белой жировой ткани [38, 41]. При температуре окружающей среды экспрессия мРНК UCP1 в VAT достаточно высока, дальнейшая активация VAT с помощью холодного воздействия или фармакологических агентов приводит лишь к незначительному повышению уровня мРНК, о котором можно судить по потреблению тканями кислорода и термогенезу. И наоборот, белая жировая ткань в паховой или эпидидимальной областях проявляет очень низкую активность, часто с очень разнородным уровнем экспрессии мРНК UCP1 [108]. И любое повышение ее активности будет считаться выраженным, поскольку прирост рассчитывается от исходного уровня активности, который достаточно низок. Такая интерпретация может дать ложную информацию о повышении функциональных изменений [61]. Следовательно, необходимо использовать абсолютные значения порогового цикла [41].



Важно отметить, что уровень мРНК UCP1 в подкожной WAT и BAT вокруг гонад не всегда отражает уровень самого белка UCP1, особенно у животных, находящихся в термонейтральной среде, или у животных с ожирением. Кроме того, многие коммерчески доступные антитела для определения UCP1 обнаруживают не только необходимый белок, но и другие белки, поэтому очень часто необходимо создание оптимальных условий для сепарации и использования лизата в качестве контроля для BAT [99]. Как правило, для BAT и подкожной WAT требуется различное время экспозиции, но обычно об этом не упоминают, что создает иллюзию одинакового уровня UCP1, когда его показывают на одном и том же графике. Поэтому при оценке браунинга в WAT необходимо предоставлять данные по мРНК и протеину в прямом сравнении с образцами BAT.

Что еще более важно, так это поиск альтернативных и дополнительных показателей термогенеза, что позволит в дальнейшем пролить свет на биологическое значение браунинга на уровне тканей. К таким показателям относится поглощение тканеспецифичных субстратов, что позволяет определить функциональную значимость каждой ткани *in vivo* без «нарушения системы» [7, 42, 43]. С помощью такого подхода было обнаружено, что под воздействием холода поглощение триглицеридов в подкожной WAT повышается, хотя по сравнению с BAT этот эффект был минимальным [7]. Также хорошим индикатором метаболической активности может стать ток крови к BAT и WAT, который можно измерить при помощи микросфер [30, 77] или микропузырьков [5]. Такой способ показывает приблизительный уровень потребления кислорода, который отражает функциональную активность ткани. Кроме того, прямое измерение термогенеза, например путем записи температуры тканей (по отношению к температуре тела и BAT) имплантируемыми датчиками

или при помощи прямой инфракрасной термографии жировых депо, может пролить свет на вклад отдельных тканей в общий термогенез. Важно помнить, что в зависимости от локализации WAT браунинг может быть очень гетерогенным.

Альтернативным способом разделения термогенеза в BAT и «бежевой» жировой ткани является функциональное удаление межлопаточного бурого жира с помощью химической симпатэктомии или физической денервации. Однако этот способ изучения роли «бежевого» жира не совсем хорош, поскольку оставшаяся BAT полностью берет на себя функцию удаленной [78]. Даже на генетических моделях с аблацией BAT трудно отличить истинный термогенез в «бежевой» жировой ткани от компенсаторного, несмотря на то, что браунинг в WAT усилен [84].

Существует и противоположный подход — трансплантация жировых депо мышам-реципиентам. При пересадке BAT было получено значительное улучшение ряда метаболических параметров [51, 92]. Меньший эффект был получен при пересадке подкожной WAT в брюшную полость [96]. Интересные результаты дает трансплантация стволовых клеток-предшественников «бежевого» жира [94]. К сожалению, при таких подходах имеется множество вмешивающихся факторов, неизвестно влияние самой донорской ткани на эндокринные механизмы, на изменение температуры тела и на другие физиологические параметры, которые воспринимаются мозгом и компенсируются через изменение симпатического тонуса, иммунной системы. Следовательно, для разграничения роли разных тканей необходимо проведение исследований с участием нокаутных мышей. При таком подходе требуются точные знания о бурых и «бежевых» генах, которые можно использовать для проведения тканеспецифических манипуляций.

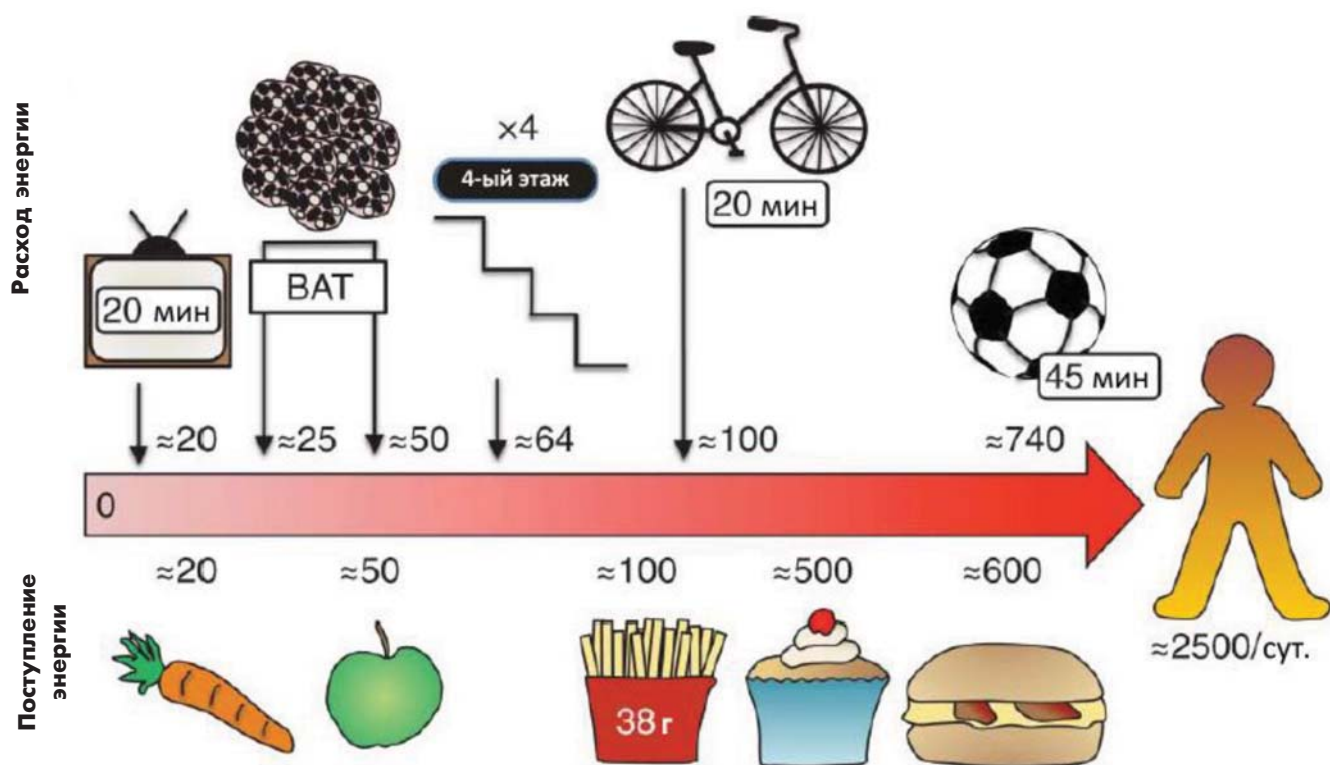
В настоящее время имеются немногочисленные данные, что в

физиологических условиях «бежевый» жир у грызунов способствует термогенезу и значительным энергетическим тратам всего тела. И только при определенных условиях, когда бурый жир выключается или имплантируется «бежевый» жир, активность значительно возрастает. Однако для более точного понимания происходящих процессов необходимо проведение дальнейших исследований.

### Роль термогенного жира в снижении веса у человека

Термогенный жир обладает значимой мощностью рассеивать запасаемую энергию в виде тепла. Такая его способность возродила интерес к использованию термогенного жира в лечении ожирения. У взрослых людей была обнаружена новая локализация бурого жира — в надключичной области [57, 101]. Такая локализация бурого жира крайне вариабельна и зависит от пола, возраста, окружающей температуры [22, 103]. Однако до сих пор непонятно, является ли этот термогенный жир в действительности бурым, бежевым или смешанным [39, 107], действительно ли предшественником адипоцитов этого жира являются Myf5-положительные клетки, такие же как и адипоциты BAT, или они образуются из белых адипоцитов. Что определено точно известно, так это тот факт, что эта жировая ткань экспрессирует UCP1 и обладает способностью к термогенезу, что сопровождается усиленным захватом глюкозы и циркулирующих свободных жирных кислот. Она активируется под воздействием холода,  $\beta_3$ -адренергической стимуляции и при снижении веса [11].

Неясно, является ли расход энергии в термогенной жировой ткани настолько значимым, что может дать ощутимые терапевтические преимущества, как например, физическая нагрузка или гипокалорийное питание (рис. 2). Первые результаты опытов на грызунах показали, что пол-



**Рис. 2.** Сравнение расхода энергии у человека при полностью активированной BAT [23, 59] с другими моментами жизни человека, приводящими в потребление или расходу энергии (ккал) (для человека массой 75 кг) [8, 31]

ностью активированная BAT у взрослого человека, вероятно, сжигает около 300 ккал/сут, что явилось бы существенным вкладом в суточный расход энергии. Однако после тщательного анализа с учетом закона Клейбера расход энергии у человека полностью активированной BAT оказался гораздо ниже и составил 50 ккал/сут [23]. Результаты первых исследований с использованием реальных условий жизни показали, что у человека BAT-зависимый расход энергии при низких температурах (небольшой холод) составляет порядка 15–25 ккал/сут [59].

Эти данные не оправдали возложенных на эксперименты надежд, поскольку при таком расходе энергии снижение жировой массы на 20 кг займет около 15 лет! Эти результаты еще труднее достигнуть, если учесть инертность пациентов с ожирением [57, 101], высокую вариабельность BAT среди пациентов [21, 47, 111] и что любое увеличение расхода энергии часто сопровождается компенсаторным повышением потребления пищи.

Важно отметить, что дополнительный термогенез в BAT сразу прекращается, как только человек попадает в термонеutralную среду (около 22 °C для одетого человека). Эти данные были подтверждены недавно проведенным исследованием. Ежедневно в течение 6 часов на протяжении 10 дней BAT активировалась при температуре 15–16 °C. Но как только пациенты переходили в термонеutralную среду, метаболизм возвращался к исходным значениям [45].

Никто не спорит, что если бы была возможность дополнительной трансформации WAT в «бежевый» жир, что привело бы к увеличению количества термогенного жира, то это способствовало бы значительному расходу энергии, что было бы особенно важно для людей с ожирением. Однако действительность такова, что до сих пор не отмечено значительного количества «бежевых» адипоцитов в местах локализации WAT: UCP1-положительные клетки были обнаружены только в паранефральном, висцеральном и подкожном жире у де-

тей, не страдающих ожирением, а также у ряда детей и взрослых с ожирением [75]. Кроме того, 10-дневное воздействие низких температур не привело к усилению браунинга в абдоминальной белой жировой ткани [45]. Таким образом, усиление браунинга у человека было отмечено только при экстремальных условиях, например при кахексии [69] или тяжелом адренергическом стрессе [89].

Таким образом, в настоящее время неясно, насколько успешно в других анатомических областях (за исключением надпочечных) можно стимулировать образование термогенного жира и какой вклад это даст в общий расход энергии.

### Фармакологическая стимуляция термогенеза

В настоящее время широко обсуждается возможность использования термогенеза, т.е. его усиление, для увеличения энергетических затрат, что может служить новым направлением в разработке препаратов для лечения ожирения, сахарного диабе-

та 2 типа. Хотя вопрос о возможности снижения веса с помощью высокого термогенеза остается дискуссионным, особенно учитывая, что расход энергии при усилении термогенеза повышается незначительно и на этом фоне происходит развитие компенсаторной гиперфагии. Вероятно, терапевтическая польза высокого термогенеза может быть связана с повышенным захватом глюкозы и циркулирующих свободных жирных кислот, что приводит к улучшению чувствительности к инсулину. Недавние исследования показали, что увеличение объема ВАТ при воздействии холода улучшает метаболизм глюкозы [17, 45]. Однако для поддержания такого метаболизма требуется постоянная активация ВАТ и субстраты для термогенеза, запасы которых невелики. Но не стоит забывать о возможных побочных эффектах такого терапевтического воздействия. К ним относится потливость, гипертермия, чувство голода и даже нарушение сердечно-сосудистой деятельности, поскольку УСР1 может способствовать образованию атеросклеротических бляшек [25]. В связи с этим необходимо проведение контролируемых исследований с участием человека с оценкой активности ВАТ с помощью новых способов, поскольку часто используемая позитронно-эмиссионная томография — компьютерная томография (ПЭТ-КТ) с <sup>18</sup>фтордезоксиглюкозой (<sup>18</sup>FDG) позволяет оценить только захват глюкозы без учета окисления жирных кислот [95].

Инициировать термогенез у человека можно двумя способами: через воздействие холодом и напрямую — с помощью агонистов  $\beta_3$ -адренергических рецепторов. Несмотря на то что в некоторых исследованиях были получены неплохие результаты [21], очевидно, что эффективность агонистов  $\beta_3$ -адренергических рецепторов у человека меньше, чем у грызунов [1]. Вероятно, это объясняется меньшей чувствительностью  $\beta_3$ -адренергического сигнального

пути у человека [44]. Кроме того, при такой стимуляции могут развиваться побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы. Следовательно, те способы активации термогенеза, при которых задействованы  $\beta_3$ -адренергические сигналы, могут оказаться у человека менее эффективными. Интересно, что воздействие холодом дает гораздо лучшие результаты, термогенез значительно возрастает, что увеличивает расход энергии в несколько раз, усиливается захват глюкозы тканями [45]. Для получения таких эффектов требуется постоянное воздействие холода, поскольку переход в среду с нейтральной температурой приводит к возвращению расхода энергии к исходному уровню [45, 112]. Однако постоянное воздействие холода для человека некомфортно, поэтому фармакологическое усиление термогенеза может иметь преимущество. Но не стоит забывать, что при длительном воздействии какого-либо фактора происходит активация адаптационных механизмов, таких как снижение симпатического тонуса при повышении температуры тела. При акклиматизации к холоду браунинг останавливается и поворачивается вспять [37], т.е. при отсутствии постоянной активации «бежевых» адипоцитов они вновь переходят в белые (происходит процесс «отбеливания») [76].

### Проблема переноса полученных на грызунах данных на человека

На сегодняшний день имеется масса публикаций, демонстрирующих индукцию термогенного жира у грызунов. Однако точный механизм остается часто неясным. Ясно, что простой сдвиг температуры тела в сторону гипотермии приводит к усилению термогенеза [62]. Такой сдвиг можно осуществить с помощью усиления потерь тепла на периферии, изменения изоляционной защиты из-за изменения подкожно-жировой клетчатки, кожи или меха или влияния на поведенческие

реакции, что приводит к изменению гнездования. Многие факторы влияют на точное изменение термогенеза у грызунов, например жилищные условия, температура окружающего воздуха и метаболические изменения [102, 109]. К счастью, всё чаще и чаще исследования проводятся и при комнатной температуре и термонейтральной среде, чтобы можно было различить истинное действие потенциальных агентов, усиливающих браунинг, от других факторов, например компенсаторной терморегуляции [106]. Индукция «бежевого» жира у мышей разной линии различна [33, 49]. Также на браунинг влияет возраст [46, 110], тип ожирения [43]. В нескольких исследованиях применялись настолько высокие дозы фармакологических препаратов [18, 28, 104], что их невозможно применить у человека.

Недостаток знаний точного механизма индукции термогенеза, безусловно, не дает нам возможности переноса исследований, проведенных на грызунах, на дизайн исследований с участием человека, так как между мышами и человеком имеются видовые различия, влияющие на термогенные системы. Помимо уже вышеупомянутых отличий по реакции на агонисты  $\beta_3$ -адренергических рецепторов, имеются и различия в термогенном ответе на пищу, так называемом диет-индуцированном термогенезе. У грызунов этот процесс зависит от ВАТ [27, 77]. От чего зависит этот процесс у человека, неясно [83]. Более того, у человека профиль экспрессии генов в термогенном жире отличается от профиля экспрессии генов бурого или «бежевого» жира грызунов [67].

### Перспективы использования «бежевых» адипоцитов

Несмотря на огромное число исследований по термогенному жиру у человека и браунингу белого жира у грызунов, всё еще много вопросов остается без от-



вета. Вот только некоторые из них: что такое термогенный жир у взрослого человека? Каково происхождение термогенного жира? Какие механизмы активирует термогенный жир, а какие подавляют его активность? Как сопоставить процессы, происходящие в ВАТ или «бежевом» жире у грызунов и человека? Кроме того, остается неясным, какова роль «бежевого» жира у грызунов, поскольку имеются доказательства, что термогенный вклад может быть совсем незначительным. Может быть «бежевый» жир является лишь своего рода термогенным аппендиксом [60, 64]? Вероятно, «бежевый» жир играет не только роль в термогенезе, но обладает и другими функциями. Это подтверждается тем фактом, что образованию «бежевого» жира способствует физическая нагрузка [13, 74, 92], являющаяся состоянием, при котором нет необходимости в термогенезе. Также образованию «бежевого» жира способствует тиреотоксикоз — состояние, при котором температура тела повышается за счет повышения основного обмена [63].

И наконец, самые главные вопросы: какие механизмы, характерные для грызунов, можно отнести к человеку и какие механизмы действительно запускают метаболический потенциал термогенеза без развития тяжелых побочных эффектов? Крайне важно провести исследования по оценке агентов, усиливающих браунинг посредством различных механизмов при определенных условиях. К сожалению, механизмы действия многих этих агентов остаются неизвестными и могут оказаться всего лишь следствием снижения температуры тела или активации иммунной системы. Вероятно, новые стратегии, направленные на активацию бурого (не «бежевого») жира у грызунов через активацию гипоталамической АМФ-активируемой протеинкиназы [54] или уменьшение температуры тела через повышение потери тепла [105], могут оказаться наиболее

эффективными в улучшении метаболизма. Для реализации этих идей необходимо проведение масштабных исследований, чтобы облегчить перенос данных, полученных на грызунах, на метаболизм человека.

#### Литература

1. Arch JR 2008 The discovery of drugs for obesity, the metabolic effects of leptin and variable receptor pharmacology: perspectives from b3-adrenoceptor agonists // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 378 225–240. (doi:10.1007/s00210-008-0271-1)
2. Asano H, Kanamori Y, Higurashi S, Nara T, Kato K, Matsui T & Funaba M 2014 Induction of beige-like adipocytes in 3T3-L1 cells // *Journal of Veterinary Medical Science* 76 57–64. (doi:10.1292/jvms.13-0359)
3. Auffret J, Viengchareun S, Carre N, Denis RG, Magnan C, Marie PY, Muscat A, Feve B, Lombes M & Binart N 2012 Beige differentiation of adipose depots in mice lacking prolactin receptor protects against high-fat-diet-induced obesity // *FASEB Journal* 26 3728–3737. (doi:10.1096/fj.12-204958)
4. Bachman ES, Dhillon H, Zhang CY, Cinti S, Bianco AC, Kobilka BK & Lowell BB 2002 bAR signaling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance // *Science* 297 843–845. (doi:10.1126/science.1073160)
5. Baron DM, Clerte M, Brouckaert P, Raheer MJ, Flynn AW, Zhang H, Carter EA, Picard MH, Bloch KD, Buys ES et al. 2012 In vivo noninvasive characterization of brown adipose tissue blood flow by contrast ultrasound in mice. *Circulation* // *Cardiovascular Imaging* 5 652–659. (doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.975607)
6. Bartelt A & Heeren J 2014 Adipose tissue browning and metabolic health. *Nature Reviews* // *Endocrinology* 10 24–36. (doi:10.1038/nrendo.2013.204)
7. Bartelt A, Bruns OT, Reimer R, Hohenberg H, Itrich H, Peldschus K, Kaul MG, Tromsdorf UI, Weller H, Waurisch C et al. 2011 Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance // *Nature Medicine* 17 200–205. (doi:10.1038/nm.2297)
8. Bassett DR, Vachon JA, Kirkland AO, Howley ET, Duncan GE & Johnson KR 1997 Energy cost of stair climbing and descending on the college alumnus questionnaire // *Medicine and Science in Sports and Exercise* 29 1250–1254. (doi:10.1097/00005768-199709000-00019)
9. Beiroa D, Imbernon M, Gallego R, Senra A, Herranz D, Villarroya F, Serrano M, Ferno J, Salvador J, Escalada J et al. 2014 GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK // *Diabetes* 63 3346–3358. (doi:10.2337/db14-0302)
10. Bi P, Shan T, Liu W, Yue F, Yang X, Liang XR, Wang J, Li J, Carlesso N, Liu X et al. 2014 Inhibition of Notch signaling promotes browning of white adipose

tissue and ameliorates obesity // *Nature Medicine* 20 911–918. (doi:10.1038/nm.3615)

11. Boon MR, Nascimento EB & van Marken Lichtenbelt WD 2015 Tracing human brown fat // *Nature Medicine* 21 667–668. (doi:10.1038/nm.3900)
12. Bordicchia M, Liu D, Amri EZ, Ailhaud G, Dessi-Fulgheri P, Zhang C, Takahashi N, Sarzani R & Collins S 2012 Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes // *Journal of Clinical Investigation* 122 1022–1036. (doi:10.1172/JCI59701)
13. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Bostrom EA, Choi JH, Long JZ et al. 2012 A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis // *Nature* 481 463–468. (doi:10.1038/nature10777)
14. Brestoff JR, Kim BS, Saenz SA, Stine RR, Monticelli LA, Sonnenberg GF, Thome JJ, Farber DL, Lutfy K, Seale P et al. 2015 Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity // *Nature* 519 242–246. (doi:10.1038/nature14115)
15. Cannon B & Nedergaard J 2004 Brown adipose tissue: function and physiological significance // *Physiological Reviews* 84 277–359. (doi:10.1152/physrev.00015.2003)
16. Carey AL, Vorlander C, Reddy-Luthmoodoo M, Natoli AK, Formosa MF, Bertovic DA, Anderson MJ, Duffy SJ & Kingwell BA 2014 Reduced UCP-1 content in in vitro differentiated beige/brite adipocytes derived from preadipocytes of human subcutaneous white adipose tissues in obesity // *PLoS ONE* 9 e91997. (doi:10.1371/journal.pone.0091997)
17. Chondronikola M, Volpi E, Borsheim E, Porter C, Annamalai P, Enerback S, Lidell ME, Saraf MK, Labbe SM, Hurren NM et al. 2014 Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans // *Diabetes* 63 4089–4099. (doi:10.2337/db14-0746)
18. Commins SP, Watson PM, Padgett MA, Dudley A, Argyropoulos G & Gettys TW 1999 Induction of uncoupling protein expression in brown and white adipose tissue by leptin // *Endocrinology* 140 292–300. (doi:10.1210/endo.140.1.6399)
19. Coskun T, Bina HA, Schneider MA, Dunbar JD, Hu CC, Chen Y, Moller DE & Kharitonov A 2008 Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice // *Endocrinology* 149 6018–6027. (doi:10.1210/en.2008-0816)
20. Crane JD, Palanivel R, Mottillo EP, Bujak AL, Wang H, Ford RJ, Collins A, Blumer RM, Fullerton MD, Yabut JM et al. 2015 Inhibiting peripheral serotonin synthesis reduces obesity and metabolic dysfunction by promoting brown adipose tissue thermogenesis // *Nature Medicine* 21 166–172. (doi:10.1038/nm.3766)

21. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng YH, Doria A et al. 2009 Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans // *New England Journal of Medicine* 360 1509–1517. (doi:10.1056/NEJMoa0810780)
22. Cypess AM, Weiner LS, Roberts-Toler C, Franquet Elia E, Kessler SH, Kahn PA, English J, Chatman K, Trauger SA, Doria A et al. 2015 Activation of human brown adipose tissue by a  $\beta_3$ -adrenergic receptor agonist // *Cell Metabolism* 21 33–38. (doi:10.1016/j.cmet.2014.12.009)
23. Devlin MJ 2015 The “Skinny” on brown fat, obesity, and bone // *American Journal of Physical Anthropology* 156(Suppl 59) 98–115. (doi:10.1002/ajpa.22661)
24. Dodd GT, Decherf S, Loh K, Simonds SE, Wiede F, Balland E, Merry TL, Munzberg H, Zhang ZY, Kahn BB et al. 2015 Leptin and insulin act on POMC neurons to promote the browning of white fat // *Cell* 160 88–104. (doi:10.1016/j.cell.2014.12.022)
25. Dong M, Yang X, Lim S, Cao Z, Honek J, Lu H, Zhang C, Seki T, Hosaka K, Wahlberg E et al. 2013 Cold exposure promotes atherosclerotic plaque growth and instability via UCP1-dependent lipolysis // *Cell Metabolism* 18 118–129. (doi:10.1016/j.cmet.2013.06.003)
26. Emont MP, Yu H & Wu J 2015 Transcriptional control and hormonal response of thermogenic fat // *Journal of Endocrinology* 225 R35–R47. (doi:10.1530/JOE-15-0026)
27. Feldmann HM, Golozoubova V, Cannon B & Nedergaard J 2009 UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality // *Cell Metabolism* 9 203–209. (doi:10.1016/j.cmet.2008.12.014)
28. Fisher FM, Kleiner S, Douris N, Fox EC, Mepani RJ, Verdeguer F, Wu J, Kharitonov A, Flier JS, Maratos-Flier E et al. 2012 FGF21 regulates PGC-1 $\alpha$  and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis // *Genes and Development* 26 271–281. (doi:10.1101/gad.177857.111)
29. Flach M & Diefenbach A 2015 Adipose tissue: ILC2 crank up the heat // *Cell Metabolism* 21 152–153. (doi:10.1016/j.cmet.2015.01.015)
30. Foster DO & Frydman ML 1978 Nonshivering thermogenesis in the rat. II. Measurements of blood flow with microspheres point to brown adipose tissue as the dominant site of the calorogenesis induced by noradrenaline // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 56 110–122. (doi:10.1139/y78-015)
31. Gao Z, Wang X, Zhuo Q, Wang J, Hu F, Piao J, Liu F & Cao H 2012 Energy expenditure on different physical activities of rural adults in North China // *Wei Sheng Yan Jiu* 41 75–79.
32. Gnad T, Scheibler S, von Kugelgen I, Scheele C, Kilic A, Glode A, Hoffmann LS, Reverte-Salisa L, Horn P, Mutlu S et al. 2014 Adenosine activates brown adipose tissue and recruits beige adipocytes via A2A receptors // *Nature* 516 395–399. (doi:10.1038/nature13816)
33. Guerra C, Koza RA, Yamashita H, Walsh K & Kozak LP 1998 Emergence of brown adipocytes in white fat in mice is under genetic control. Effects on body weight and adiposity // *Journal of Clinical Investigation* 102 412–420. (doi:10.1172/JCI13155)
34. Hoffmann LS, Eitzrodt J, Willkomm L, Sanyal A, Scheja L, Fischer AW, Stasch JP, Bloch W, Friebe A, Heeren J et al. 2015 Stimulation of soluble guanylyl cyclase protects against obesity by recruiting brown adipose tissue // *Nature Communications* 6 7235. (doi:10.1038/ncomms8235)
35. Hu F, Wang M, Xiao T, Yin B, He L, Meng W, Dong M & Liu F 2015 miR-30 promotes thermogenesis and the development of beige fat by targeting RIP140 // *Diabetes* 64 2056–2068. (doi:10.2337/db14-1117)
36. Huang-Doran I, Sleight A, Rochford JJ, O’Rahilly S & Savage DB 2010 Lipodystrophy: metabolic insights from a rare disorder // *Journal of Endocrinology* 207 245–255. (doi:10.1677/JOE-10-0272)
37. Jankovic A, Golic I, Markelic M, Stancic A, Otasevic V, Buzadzic B, Korac A & Korac B 2015 Two key temporally distinguishable molecular and cellular components of white adipose tissue browning during cold acclimation // *Journal of Physiology* 593 3267–3280. (doi:10.1113/JP270805)
38. Jastroch M & Andersson L 2015 When pigs fly, UCP1 makes heat // *Molecular Metabolism* 4 359–362. (doi:10.1016/j.molmet.2015.02.005)
39. Jespersen NZ, Larsen TJ, Peijs L, Daugaard S, Homoe P, Loft A, de Jong J, Mathur N, Cannon B, Nedergaard J et al. 2013 A classical brown adipose tissue mRNA signature partly overlaps with brite in the supraclavicular region of adult humans // *Cell Metabolism* 17 798–805. (doi:10.1016/j.cmet.2013.04.011)
40. Jimenez-Aranda A, Fernandez-Vazquez G, Campos D, Tassi M, Velasco-Perez L, Tan DX, Reiter RJ & Agil A 2013 Melatonin induces browning of inguinal white adipose tissue in Zucker diabetic fatty rats // *Journal of Pineal Research* 55 416–423. (doi:10.1111/jpi.12089)
41. Keipert S & Jastroch M 2014 Brite/beige fat and UCP1 – is it thermogenesis? // *Biochimica et Biophysica Acta* 1837 1075–1082. (doi:10.1016/j.bbabi.2014.02.008)
42. Khedoe PP, Hoeke G, Kooijman S, Dijk W, Buijs JT, Kersten S, Havekes LM, Hiemstra PS, Berbee JF, Boon MR et al. 2015 Brown adipose tissue takes up plasma triglycerides mostly after lipolysis // *Journal of Lipid Research* 56 51–59. (doi:10.1194/jlr.M052746)
43. Kooijman S, Wang Y, Parlevliet ET, Boon MR, Edelschaap D, Snaverter G, Pijl H, Romijn JA & Rensen PC 2015 Central GLP-1 receptor signaling accelerates plasma clearance of triacylglycerol and glucose by activating brown adipose tissue in mice // *Diabetologia* 58 2637–2646. (doi:10.1007/s00125-015-3727-0)
44. Lafontan M & Berlan M 1993 Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat cell function // *Journal of Lipid Research* 34 1057–1091.
45. van der Lans AA, Hoeks J, Brans B, Vijgen GH, Visser MG, Vosselman MJ, Hansen J, Jorgensen JA, Wu J, Mottaghy FM et al. 2013 Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis // *Journal of Clinical Investigation* 123 3395–3403. (doi:10.1172/JCI68993)
46. Lasar D, Julius A, Fromme T & Klingenspor M 2013 Browning attenuates murine white adipose tissue expansion during postnatal development // *Biochimica et Biophysica Acta* 1831 960–968. (doi:10.1016/j.bbali.2013.01.016)
47. Lee P, Swarbrick MM & Ho KK 2013 Brown adipose tissue in adult humans: ametabolic renaissance // *Endocrine Reviews* 34 413–438. (doi:10.1210/er.2012-1081)
48. Lee MW, Odegaard JI, Mukundan L, Qiu Y, Molofsky AB, Nussbaum JC, Yun K, Locksley RM & Chawla A 2015 Activated type 2 innate lymphoid cells regulate beige fat biogenesis // *Cell* 160 74–87. (doi:10.1016/j.cell.2014.12.011)
49. Li Y, Bolze F, Fromme T & Klingenspor M 2014 Intrinsic differences in BRITE adipogenesis of primary adipocytes from two different mouse strains // *Biochimica et Biophysica Acta* 1841 1345–1352. (doi:10.1016/j.bbali.2014.06.003)
50. Liu X, Perusse F & Bukowiecki LJ 1998 Mechanisms of the antidiabetic effects of the  $\beta_3$ -adrenergic agonist CL-316243 in obese Zucker–ZDF rats // *American Journal of Physiology* 274 R1212–R1219.
51. Liu X, Wang S, You Y, Meng M, Zheng Z, Dong M, Lin J, Zhao Q, Zhang C, Yuan X et al. 2015 Brown adipose tissue transplantation reverses obesity in Ob/Ob mice // *Endocrinology* 156 2461–2469. (doi:10.1210/en.2014-1598)
52. Lobstein T, Jackson-Leach R, Moodie ML, Hall KD, Gortmaker SL, Swinburn BA, James WP, Wang Y & McPherson K 2015 Child and adolescent obesity: part of a bigger picture // *Lancet* 385 2510–2520. (doi:10.1016/S0140-6736(14)61746-3)
53. Long JZ, Svensson KJ, Tsai L, Zeng X, Roh HC, Kong X, Rao RR, Lou J, Lokurkar I, Baur W et al. 2014 A smooth muscle-like origin for beige adipocytes // *Cell Metabolism* 19 810–820. (doi:10.1016/j.cmet.2014.03.025)
54. Lopez M, Varela L, Vazquez MJ, Rodriguez-Cuenca S, Gonzalez CR, Velagapudi VR, Morgan DA, Schoenmakers E, Agassandian K, Lage R et al. 2010 Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance // *Nature Medicine* 16 1001–1008. (doi:10.1038/nm.2207)



55. Lopez M, Dieguez C & Nogueiras R 2015 Hypothalamic GLP-1: the control of BAT thermogenesis and browning of white fat // *Adipocyte* 4 141–145. (doi:10.4161/21623945.2014.983752)
56. Madsen L, Pedersen LM, Lillefosse HH, Fjaere E, Bronstad I, Hao Q, Petersen RK, Hallenborg P, Ma T, De Matteis R et al. 2010 UCP1 induction during recruitment of brown adipocytes in white adipose tissue is dependent on cyclooxygenase activity // *PLoS ONE* 5 e11391. (doi:10.1371/journal.pone.0011391)
57. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhomerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, Schrauwen P & Teule GJ 2009 Cold-activated brown adipose tissue in healthy men // *New England Journal of Medicine* 360 1500–1508. (doi:10.1056/NEJMoa0808718)
58. McGlashan JM, Gorecki MC, Kozlowski AE, Thirnbeck CK, Markan KR, Leslie KL, Kotas ME, Potthoff MJ, Richerson GB & Gillum MP 2015 Central serotonergic neurons activate and recruit thermogenic brown and beige fat and regulate glucose and lipid homeostasis // *Cell Metabolism* 21 692–705. (doi:10.1016/j.cmet.2015.04.008)
59. Muzik O, Mangner TJ, Leonard WR, Kumar A, Janisse J & Granneman JG 2013 15O PET measurement of blood flow and oxygen consumption in cold-activated human brown fat // *Journal of Nuclear Medicine* 54 523–531. (doi:10.2967/jnumed.112.111336)
60. Nedergaard J & Cannon B 1990 Mammalian hibernation. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 326 669–685 (discussion 685–686). (doi:10.1098/rstb.1990.0038)
61. Nedergaard J & Cannon B 2013 UCP1 mRNA does not produce heat // *Biochimica et Biophysica Acta* 1831 943–949. (doi:10.1016/j.bbali.2013.01.009)
62. Nedergaard J & Cannon B 2014 The browning of white adipose tissue: some burning issues // *Cell Metabolism* 20 396–407. (doi:10.1016/j.cmet.2014.07.005)
63. Obregon MJ 2014 Adipose tissues and thyroid hormones // *Frontiers in Physiology* 5 479. (doi:10.3389/fphys.2014.00479)
64. Oelkrug R, Polymeropoulos ET & Jastroch M 2015 Brown adipose tissue: physiological function and evolutionary significance // *Journal of Comparative Physiology. B, Biochemical, Systemic, and Environmental Physiology* 185 587–606. (doi:10.1007/s00360-015-0907-7)
65. Okamatsu-Ogura Y, Fukano K, Tsubota A, Uozumi A, Terao A, Kimura K & Saito M 2013 Thermogenic ability of uncoupling protein 1 in beige adipocytes in mice // *PLoS ONE* 8 e84229. (doi:10.1371/journal.pone.0084229)
66. Pan D, Mao C, Quattrochi B, Friedline RH, Zhu LJ, Jung DY, Kim JK, Lewis B & Wang YX 2014 MicroRNA-378 controls classical brown fat expansion to counteract obesity // *Nature Communications* 5 4725. (doi:10.1038/ncomms5725)
67. Park JH, Hur W & Lee SB 2015 Intricate transcriptional networks of classical brown and beige fat cells // *Frontiers in Endocrinology* 6 124. (doi:10.3389/fendo.2015.00124)
68. Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B & Nedergaard J 2010 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 // *Journal of Biological Chemistry* 285 7153–7164. (doi:10.1074/jbc.M109.053942)
69. Petruzzelli M, Schweiger M, Schreiber R, Campos-Olivas R, Tsoli M, Allen J, Swarbrick M, Rose-John S, Rincon M, Robertson G et al. 2014 A switch from white to brown fat increases energy expenditure in cancer-associated cachexia // *Cell Metabolism* 20 433–447. (doi:10.1016/j.cmet.2014.06.011)
70. Peyrou M, Bourgoin L, Poher AL, Altirriba J, Maeder C, Caillon A, Fournier M, Montet X, Rohner-Jeanraud F & Foti M 2015 Hepatic PTEN deficiency improves muscle insulin sensitivity and decreases adiposity in mice // *Journal of Hepatology* 62 421–429. (doi:10.1016/j.jhep.2014.09.012)
71. Qiu Y, Nguyen KD, Odegaard JI, Cui X, Tian X, Locksley RM, Palmiter RD & Chawla A 2014 Eosinophils and type 2 cytokine signaling in macrophages orchestrate development of functional beige fat // *Cell* 157 1292–1308. (doi:10.1016/j.cell.2014.03.066)
72. Rachid TL, Penna-de-Carvalho A, Bringhen I, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA & Souza-Mello V 2015 Fenofibrate (PPARa agonist) induces beige cell formation in subcutaneous white adipose tissue from diet-induced male obese mice // *Molecular and Cellular Endocrinology* 402 86–94. (doi:10.1016/j.mce.2014.12.027)
73. Rajakumari S, Wu J, Ishibashi J, Lim HW, Giang AH, Won KJ, Reed RR & Seale P 2013 EBF2 determines and maintains brown adipocyte identity // *Cell Metabolism* 17 562–574. (doi:10.1016/j.cmet.2013.01.015)
74. Rao RR, Long JZ, White JP, Svensson KJ, Lou J, Lokurkar I, Jedrychowski MP, Ruas JL, Wrann CD, Lo JC et al. 2014 Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis // *Cell* 157 1279–1291. (doi:10.1016/j.cell.2014.03.065)
75. Rockstroh D, Landgraf K, Wagner I, Gesing J, Tauscher R, Lakowa N, Kiess W, Buhlig U, Wojan M, Till H et al. 2015 Direct evidence of brown adipocytes in different fat depots in children // *PLoS ONE* 10 e0117841. (doi:10.1371/journal.pone.0117841)
76. Rosenwald M & Wolfrum C 2014 The origin and definition of brite versus white and classical brown adipocytes // *Adipocyte* 3 4–9. (doi:10.4161/adip.26232)
77. Rothwell NJ & Stock MJ 1981 Influence of noradrenaline on blood flow to brown adipose tissue in rats exhibiting diet-induced thermogenesis // *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology* 389 237–242. (doi:10.1007/BF00584784)
78. Rothwell NJ & Stock MJ 1989 Surgical removal of brown fat results in rapid and complete compensation by other depots // *American Journal of Physiology* 257 R253–R258.
79. Ruan HB, Dietrich MO, Liu ZW, Zimmer MR, Li MD, Singh JP, Zhang K, Yin R, Wu J, Horvath TL et al. 2014 O-GlcNAc transferase enables AgRP neurons to suppress browning of white fat // *Cell* 159 306–317. (doi:10.1016/j.cell.2014.09.010)
80. Sacks HS, Fain JN, Bahouth SW, Ojha S, Frontini A, Budge H, Cinti S & Symonds ME 2013 Adult epicardial fat exhibits beige features // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98 E1448–E1455. (doi:10.1210/jc.2013-1265)
81. Samms RJ, Smith DP, Cheng CC, Antonellis PP, Perfield JW II, Kharitonov A, Gimeno RE & Adams AC 2015 Discrete aspects of FGF21 in vivo pharmacology do not require UCP1 // *Cell Reports* 11 991–999. (doi:10.1016/j.celrep.2015.04.046)
82. Sanchez-Gurmaches J & Guertin DA 2014 Adipocyte lineages: tracing back the origins of fat // *Biochimica et Biophysica Acta* 1842 340–351. (doi:10.1016/j.bbadis.2013.05.027)
83. Schlögl M, Piaggi P, Thiyyagura P, Reiman EM, Chen K, Lutrin C, Krakoff J & Thearle MS 2013 Overfeeding over 24 hours does not activate brown adipose tissue in humans // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98 E1956–E1960. (doi:10.1210/jc.2013-2387)
84. Schulz TJ, Huang P, Huang TL, Xue R, McDougall LE, Townsend KL, Cypess AM, Mishina Y, Gussoni E & Tseng YH 2013 Brown-fat paucity due to impaired BMP signalling induces compensatory browning of white fat // *Nature* 495 379–383. (doi:10.1038/nature11943)
85. Seale P, Bjork B, Yang W, Kajimura S, Chin S, Kuang S, Scime A, Devarakonda S, Conroe HM, Erdjument-Bromage H et al. 2008 PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch // *Nature* 454 961–967. (doi:10.1038/nature07182)
86. Shabalina IG, Petrovic N, de Jong JM, Kalinovich AV, Cannon B & Nedergaard J 2013 UCP1 in brite/beige adipose tissue mitochondria is functionally thermogenic // *Cell Reports* 5 1196–1203. (doi:10.1016/j.celrep.2013.10.044)
87. Shan T, Liang X, Bi P & Kuang S 2013 Myostatin knockout drives browning of white adipose tissue through activating the AMPK–PGC1a–Fndc5 pathway

- way in muscle // *FASEB Journal* 27 1981–1989. (doi:10.1096/fj.12-225755)
88. Sidossis L & Kajimura S 2015 Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis // *Journal of Clinical Investigation* 125 478–486. (doi:10.1172/JCI78362)
89. Sidossis LS, Porter C, Saraf MK, Borsheim E, Radhakrishnan RS, Chao T, Ali A, Chondronikola M, Mlcek R, Finnerty CC et al. 2015 Browning of subcutaneous white adipose tissue in humans after severe adrenergic stress // *Cell Metabolism* 22 219–227. (doi:10.1016/j.cmet.2015.06.022)
90. Singh R, Braga M & Pervin S 2014 Regulation of brown adipocyte metabolism by myostatin/follistatin signaling // *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2 60. (doi:10.3389/fcell.2014.00060)
91. Speakman JR & O'Rahilly S 2012 Fat: an evolving issue // *Disease Models & Mechanisms* 5 569–573. (doi:10.1242/dmm.010553)
92. Stanford KI, Middelbeek RJ, Townsend KL, An D, Nygaard EB, Hitchcox KM, Markan KR, Nakano K, Hirshman MF, Tseng YH et al. 2013 Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity // *Journal of Clinical Investigation* 123 215–223. (doi:10.1172/JCI62308)
93. Symonds ME, Pope M & Budge H 2015 The ontogeny of brown adipose tissue // *Annual Review of Nutrition* 35 295–320. (doi:10.1146/annurevnutr-071813-105330)
94. Tharp KM, Jha AK, Kraiczky J, Yesian A, Karateev G, Sinisi R, Dubikovskaya EA, Healy KE & Stahl A 2015 Matrix assisted transplantation of functional beige adipose tissue // *Diabetes* 64 3713–3724. (doi:10.2337/db15-0728)
95. Townsend K & Tseng YH 2012 Brown adipose tissue: Recent insights into development, metabolic function and therapeutic potential // *Adipocyte* 1 13–24. (doi:10.4161/adip.18951)
96. Tran TT, Yamamoto Y, Gesta S & Kahn CR 2008 Beneficial effects of subcutaneous fat transplantation on metabolism // *Cell Metabolism* 7 410–420. (doi:10.1016/j.cmet.2008.04.004)
97. Tseng YH, Kokkotou E, Schulz TJ, Huang TL, Winnay JN, Taniguchi CM, Tran TT, Suzuki R, Espinoza DO, Yamamoto Y et al. 2008 New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure // *Nature* 454 1000–1004. (doi:10.1038/nature07221)
98. Uldry M, Yang W, St-Pierre J, Lin J, Seale P & Spiegelman BM 2006 Complementary action of the PGC-1 coactivators in mitochondrial biogenesis and brown fat differentiation // *Cell Metabolism* 3 333–341. (doi:10.1016/j.cmet.2006.04.002)
99. Veniant MM, Sivits G, Helmering J, Komorowski R, Lee J, Fan W, Moyer C & Lloyd DJ 2015 Pharmacologic effects of FGF21 are independent of the “browning” of white adipose tissue // *Cell Metabolism* 21 731–738. (doi:10.1016/j.cmet.2015.04.019)
100. Villanueva CJ, Vergnes L, Wang J, Drew BG, Hong C, Tu Y, Hu Y, Peng X, Xu F, Saez E et al. 2013 Adipose subtype-selective recruitment of TLE3 or Prdm16 by PPARgamma specifies lipid storage versus thermogenic gene programs // *Cell Metabolism* 17 423–435. (doi:10.1016/j.cmet.2013.01.016)
101. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglund M, Westergren R, Niemi T, Taittonen M, Laine J, Savisto NJ, Enerback S et al. 2009 Functional brown adipose tissue in healthy adults // *New England Journal of Medicine* 360 1518–1525. (doi:10.1056/NEJMoa0808949)
102. Virtue S & Vidal-Puig A 2013 Assessment of brown adipose tissue function // *Frontiers in Physiology* 4 128. (doi:10.3389/fphys.2013.00128)
103. Wang Q, Zhang M, Xu M, Gu W, Xi Y, Qi L, Li B & Wang W 2015a Brown adipose tissue activation is inversely related to central obesity and metabolic parameters in adult human // *PLoS ONE* 10 e0123795. (doi:10.1371/journal.pone.0123795)
104. Wang S, Wang X, Ye Z, Xu C, Zhang M, Ruan B, Wei M, Jiang Y, Zhang Y, Wang L et al. 2015b Curcumin promotes browning of white adipose tissue in a norepinephrine-dependent way // *Biochemical and Biophysical Research Communications* 466 247–253. (doi:10.1016/j.bbrc.2015.09.018)
105. Warner A & Mittag J 2014 Brown fat and vascular heat dissipation: The new cautionary tail // *Adipocyte* 3 221–223. (doi:10.4161/adip.28815)
106. Warner A, Rahman A, Solsjo P, Gottschling K, Davis B, Vennstrom B, Arner A & Mittag J 2013 Inappropriate heat dissipation ignites brown fat thermogenesis in mice with a mutant thyroid hormone receptor  $\alpha 1$  // *PNAS* 110 16241–16246. (doi:10.1073/pnas.1310300110)
107. Wu J, Bostrom P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, Khandekar M, Virtanen KA, Nuutila P, Schaart G et al. 2012 Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human // *Cell* 150 366–376. (doi:10.1016/j.cell.2012.05.016)
108. Wu MV, Bikopoulos G, Hung S & Cедdia RB 2014 Thermogenic capacity is antagonistically regulated in classical brown and white subcutaneous fat depots by high fat diet and endurance training in rats: impact on whole-body energy expenditure // *Journal of Biological Chemistry* 289 34129–34140. (doi:10.1074/jbc.M114.591008)
109. Xiao C, Goldhof M, Gavriloа O & Reitman ML 2015 Anti-obesity and metabolic efficacy of the  $\beta 3$ -adrenergic agonist, CL316243, in mice at thermoneutrality compared to 22 degrees C // *Obesity* 23 1450–1459. (doi:10.1002/oby.21124)
110. Xue B, Rim JS, Hogan JC, Coulter AA, Koza RA & Kozak LP 2007 Genetic variability affects the development of brown adipocytes in white fat but not in interscapular brown fat // *Journal of Lipid Research* 48 41–51. (doi:10.1194/jlr.M600287-JLR200)
111. Xue R, Lynes MD, Dreyfuss JM, Shamsi F, Schulz TJ, Zhang H, Huang TL, Townsend KL, Li Y, Takahashi H et al. 2015 Clonal analyses and gene profiling identify genetic biomarkers of the thermogenic potential of human brown and white preadipocytes // *Nature Medicine* 21 760–768. (doi:10.1038/nm.3881)
112. Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Kameya T, Nakada K, Kawai Y & Saito M 2011 Brown adipose tissue, whole-body energy expenditure, and thermogenesis in healthy adult men // *Obesity* 19 13–16. (doi:10.1038/oby.2010.105).