

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК

БУРАЯ ИЛИ БЕЖЕВАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ — ЦЕЛЬ ТЕРАПИИ, НАПРАВЛЕННОЙ НА УЛУЧШЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ?

Тучина Т. П., Кононова Ю. А., Засыпкин Г. Г., Бабенко А. Ю.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Бабенко Алина Юрьевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава
России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: alina_babenko@mail.ru

Статья поступила в редакцию 20.11.2024
и принята к печати 16.12.2024

РЕЗЮМЕ

Учитывая низкую эффективность лечения ожирения во всем мире, поиск новых путей решения этой проблемы остается высокоактуальным. Как перспективная мишень внимание исследователей привлекла бурая жировая ткань, которая, в отличие от белой, вовлечена в расход излишков энергии и поддержание метаболического здоровья. В организме человека присутствуют 2 ее подтипа — классическая бурая и бежевая. В настоящем обзоре предпринята попытка определить, есть ли различия в эффектах препаратов на эти подтипы бурой жировой ткани и в последствиях их активации.

Ключевые слова: белая жировая ткань, браунинг, бурая жировая ткань, метаболическое здоровье, ожирение, сахарный диабет

Для цитирования: Тучина Т.П., Кононова Ю.А., Засыпкин Г.Г., Бабенко А.Ю. Бурая или бежевая жировая ткань — цель терапии, направленной на улучшение метаболического здоровья? Российский журнал персонализированной медицины. 2025;5(1):??. DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-1-??. EDN:

BROWN OR BEIGE ADIPOSE TISSUE — A TARGET FOR METABOLIC HEALTH THERAPY?

Tuchina T. P., Kononova Yu. A., Zasytkin G. G., Babenko A. Yu.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Babenko Alina Yu.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: alina_babenko@mail.ru

Received 20 November 2024; accepted
16 December 2024

ABSTRACT

The search for new ways to solve the problem of obesity is highly relevant, since the effectiveness of obesity treatment worldwide is low. A possible promising target for researchers is brown adipose tissue. Brown adipose tissue is involved in the expenditure of excess energy and the maintenance of metabolic health, unlike white adipose tissue. In the human body, there are 2 subtypes of brown adipose tissue — classic brown and beige. This review attempts to determine whether there are differences in the effects of drugs on these subtypes of brown adipose tissue and in the consequences of activating these subtypes.

Key words: brown adipose tissue, browning, diabetes mellitus, metabolic health, obesity, white adipose tissue

For citation: Tuchina TP, Kononova YuA, Zasytkin GG, Babenko AYu. Brown or beige adipose tissue — a target for metabolic health therapy? Russian Journal for Personalized Medicine. 2025;5(1):?? (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-1-??. EDN:

Список сокращений: 18Ф-ФДГ — 18-фтор-дезоксиглюкоза, АД — артериальное давление, арГПП — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида, БЖТ — белая жировая ткань, БуЖТ — бурая жировая ткань, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ГИП — гастроинтестинальный пептид, ДИО — дейодиназа, ЖК — жирные кислоты, ЖТ — жировая ткань, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, КА — катехоламины, кБуЖТ — классическая бурая ЖТ, КИ — клинические исследования, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, мРНК — микро РНК, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография, СКЖТ — стволовые клетки, полученные из жировой ткани, СД 2 — сахарный диабет второго типа, СНС — симпатическая нервная система, ТЗ — трийодтиронин, Т4 — тироксин, ТГ — триглицериды, ТЗД — тиазолидиндионы, ТрГ — тироидные гормоны, ФРФ — фактор роста фибробластов, ФТГЛ — жировая триглицерид-липаза, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеины высокой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений, цАМФ — циклическая аденозинмонофосфорная кислота, CREB — циклический связывающий белок элемента ответа, Fex — фексарамин, MTOR — мишень рапамицина у млекопитающих, MYF — миогенетический фактор, MYH — миозин, NP — натрийуретические пептиды, PDGFR α — рецептор фактора роста тромбоцитов альфа, PKA — протеинкиназа А, PPAR γ — пероксисомный пролифератор-активируемый рецептор гамма, PRDM — PR доменсодержащий протеин, P2RX5 — P2X пуринорецептор, SIRT1 — сиртуин 1, TMEM — трансмембранный протеин, TNF α — фактор некроза опухоли альфа, UCP1 — разъединяющий белок.

ОБЗОР

Жировая ткань (ЖТ) является сложным многофункциональным органом, который играет ключевую роль в контроле энергетического гомеостаза всего организма, чувствительности к инсулину, артериального давления, ангиогенеза, воспаления и иммунитета путем секреции различных гормонов и адипокинов. У человека ЖТ представлена несколькими фенотипами. Белая жировая ткань (БЖТ) предназначена для хранения энергии. Классическая бурая, или коричневая ЖТ (кБуЖТ), напротив, увеличивает ее расход и отвечает за термогенез. Бежевая ЖТ, или рекрутабельная коричневая ЖТ — это гибридная форма ЖТ, кото-

рая имеет общие характеристики с БЖТ и кБуЖТ. Она тоже вовлечена в расход энергии и выработку тепла, но индуцируется лишь под воздействием специфических факторов, например, при физической активности и в условиях низких температур [1]. Во избежание путаницы, в рамках текущего обзора при обсуждении исследований на людях будет использована следующая терминология: классическая бурая ЖТ, преимущественно лоцированная у взрослого человека в надключичной, шейной, парастеральной и паравертебральной областях, так и будет обозначена — классическая бурая ЖТ (кБуЖТ). Рекрутабельная бурая, или бежевая ЖТ, которая, помимо шейной и супраклавиккулярной области, образуется в подкожной или висцеральной белой ЖТ путем браунинга, будет называться — бежевая ЖТ. Термином «браунинг» обозначается адаптивная реакция белой жировой ткани на воздействие индуцирующих факторов, приводящая к образованию бежевых и/или бурых адипоцитов. Существует несколько путей браунинга: дифференцировка *de novo* из различных предшественников (экспрессирующих *PDGFR α* , *CD34*, *SCA1*, *MYH11*) преадипоцитов в адипоциты бежевой ЖТ; дифференцировка из *MYF5*-позитивных клеток-предшественников под действием транскрипционных регуляторов *PRDM16* и *C/EBP β* в адипоциты кБуЖТ; трансдифференцировка зрелых белых адипоцитов в бежевые адипоциты (рис. 1). Кроме того, существует возможность активации «спящих» бежевых адипоцитов. В случае общего описания обоих типов будет использован термин «бурая ЖТ» (БуЖТ). Этот вариант будет самым частым, так как четко отличить кБуЖТ от бежевой возможно только по оценке экспрессии специфичных для этих подтипов генов (табл. 1) [2], а исследования с их оценкой в процессе воздействия различных факторов в литературе встречаются крайне редко. При этом образующиеся бежевые жировые клетки, как и бурые адипоциты, являются источником мощных биологических факторов (батокинов), играющих значительную роль в поддержании метаболического здоровья [3, 4]. При развитии ожирения происходит ряд изменений в ЖТ, которые сопровождаются ее воспалением и фиброзом, уменьшением ее пластичности и депонирующей способности. Также при ожирении происходит повреждение цитоархитектуры БуЖТ, что приводит к побелению (де-браунингу) коричневых адипоцитов и нарушению термогенеза. При этом в экспериментальных исследованиях отмечено, что де-браунинг является одним из наиболее ранних изменений, происходящих в ЖТ при ожирении, и восстановление нормаль-

ного статуса браунинга может существенно замедлить дальнейшее патологическое ремоделирование ЖТ [5]. Дисфункция БуЖТ включает снижение уровня маркеров ангиогенеза, повышение уровня маркеров воспаления и оксидативного стресса. В свою очередь, активация БуЖТ может улучшить метаболические параметры, ухудшение которых ассоциировано с ожирением, такие как резистентность к инсулину, дисгликемия, дислипидемия [6]. БуЖТ является важным местом утилизации глюкозы и клиренса триглицеридов, поэтому потенциально является мишенью в борьбе с ожирением и сопутствующими заболеваниями [6]. Увеличение ее количества ассоциировано с улучшением метаболического здоровья, меньшей массой тела и количеством БЖТ, в том числе висцеральной ЖТ [7, 8]. Обсуждая роль БуЖТ как терапевтической мишени, мы должны учитывать, что кБуЖТ хоть и является менее активной у паци-

ентов с ожирением, ее количество остается все же достаточно стабильным у взрослых людей. В то же время количество бежевых адипоцитов, которые образуются под воздействием термогенных факторов (холод, физическая активность, гормоны, нутриенты и лекарственные препараты), может варьировать в значительной степени, а значит, представляет собой более интересную мишень для терапии ожирения или, точнее — сохранения/восстановления метаболического здоровья при ожирении. Бежевые адипоциты обеспечивают расход энергии не только через *UCPI*-зависимые, но и через *UCPI*-независимые механизмы. Одним из них является АТФ-зависимый кальциевый цикл [9], через который с помощью сарко/эндоплазматического ретикулума Ca^{2+} -АТФаза2b (SERCA2b) и рианодиновый рецептор 2 (RyR2) реализуется *UCPI*-независимый термогенез. При этом значительно увеличивается расход глюкозы за счет

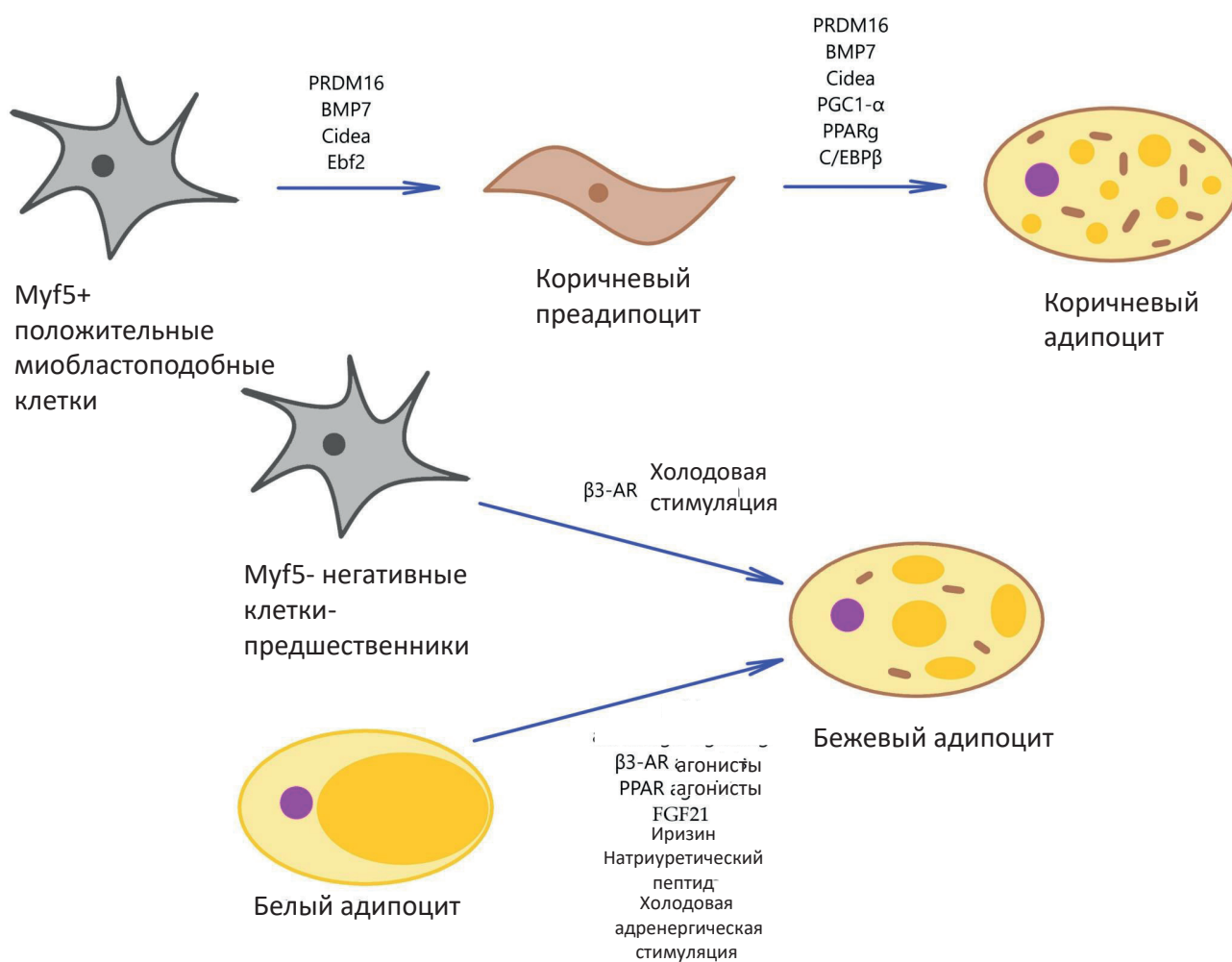


Рис. 1. Происхождение коричневых и бежевых адипоцитов

Figure 1. Origin of brown and beige adipocytes

Таблица 1. Генетические маркеры, специфичные для различных типов жировой ткани (адаптировано из источника Ghesmati Z et al. (3))

Table 1. Genetic markers, unique for various adipose tissue types (adapted and added from Ghesmati Z et al. (3))

Параметры	Коричневая жировая ткань	Классическая коричневая жировая ткань	Бежевая (индуцибельная коричневая) жировая ткань
Специфическая экспрессия генов	UCP1 PRDM16 PGC1- α Elovl3 Cidea <i>LHX8</i> <i>PPARG</i> и <i>a</i> <i>Epsti1</i> <i>Dio2</i> <i>Cox8b</i> SIRT1	Dmp7 Ebf2 и 3 Eva1 Myf5 Pdk4 Prex1 Zic1 <i>Hspb7</i> <i>miR-206</i> <i>miR-133b</i> <i>Oplah</i> <i>Acot2</i> <i>Fbxo31</i> <i>Ppargc1a</i>	Adp7 Asc1 CD40 Cited1 Ear2/Nr2F6 Shox2 Sic27A1 Sp100 Tbx1 Tmem26 CD137 CD81 F2RX5 ZFP423 <i>TNFRSF9</i> <i>Sp100</i> <i>Ppargc2a</i> PAT2
Клетки-предшественники		<i>Myf5</i> +позитивные миобластоподобные клетки дифференцируются в бурые преадипоциты под воздействием PRDM16, BMP7 и Ebf2, и в бурые адипоциты под действием транскрипционных регуляторов PRDM16, BMP7, PGC1- α , PPAR γ и C/EBP β	<i>Myf5</i> -негативные клетки-предшественники под действием холода и β 3-AP могут непосредственно дифференцироваться в бежевые адипоциты или под воздействием холода, КА, β 3-AP агонизма, агонистов PPAR, ФРФ21, иризина трансдифференцироваться из белых адипоцитов
Активирующие микроРНК:	MiR-30, MiR-32, MiR-455	MiR-365, MiR-193b, MiR-182, MiR-203, MiR-328, MiR-129, MiR-378	MiR-196a, MiR-let-7, MiR-26
Ингибирующие микроРНК	MiR-34a, MiR-155, MiR-133, MiR-27	MiR-106b, MiR-93	MiR-378, MiR-125

усиленного гликолиза, метаболизма трикарбоновых кислот и активности пируватдегидрогеназы для обеспечения АТФ-зависимого термогенеза по пути SERCA2b. Это позволяет предполагать, что бежевая ЖТ может играть более важную роль в поддержании нормального метаболизма глюкозы, чем кБуЖТ [10].

Для оценки активности БуЖТ в более старых исследованиях использовали методы прямой и непрямой калориметрии, но в последние годы эталонным методом является ПЭТ/КТ с фтордезоксиглюкозой (18Ф-ФДГ). У взрослых людей кБуЖТ формирует скопления в шейной, надключичной (~80 %), паравerteбральной и парастеральной областях, хотя,

по данным биопсий и оценки экспрессии генов, обнаружено, что как бурые, так и бежевые адипоциты имеются в этих областях. Это делает метод ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ высокоинформативным для выявления БуЖТ, так как высокий захват глюкозы характерен для метаболически активных тканей [11], к которым она относится. В некоторых исследованиях данный метод используют и для выявления браунинга в различных сайтах белой ЖТ (в подкожной ЖТ (ПЖТ) и висцеральной ЖТ (ВЖТ)), однако его информативность для этой цели значительно ниже. В целом, удобство и комфортность этого метода для пациентов весьма diskutabelны, так как в изотермических условиях активность, а, следовательно, и детектируемость БуЖТ низки. Поэтому для ее выявления выполняется исследование по «холодовому» протоколу, в рамках которого пациенты должны находиться 2 часа при температуре воздуха 16°C в легкой одежде, что вызывает дискомфорт, хотя и повышает информативность данного метода исследования [12]. Кроме того, необходим жесткий контроль температурного режима в предшествующие исследованию дни, контроль характеристик питания, медикаментозной терапии. То есть указанная методика для получения корректных результатов требует соблюдения множества условий, что значительно затрудняет ее выполнение. Поэтому новые методы, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ), при помощи которых можно измерять фракцию жира и тем самым идентифицировать БуЖТ, привлекают все большее внимание. Поскольку содержание жира в коричневых адипоцитах отличается от содержания жира в мышечной ткани и богатых липидами белых адипоцитах [13, 14], это позволяет дифференцировать различные типы ЖТ на МРТ и создавать определенную конкуренцию методике ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Более инвазивным, но и более специфичным методом, который позволяет оценить конкретный фенотип БуЖТ (классическая бурая или бежевая) и активацию тех или иных молекулярно-генетических путей браунинга, является оценка молекулярно-генетических маркеров, вовлеченных в различные процессы (адипогенез, браунинг, воспаление) в разных тканях (ПЖТ, ВЖТ, надпочечная ЖТ — место вероятной локализации БуЖТ, мышцы). Для оценки наличия кБуЖТ и бежевой ЖТ, браунинга используется определение как выраженности экспрессии генов-маркеров, универсальных для коричневой ЖТ (*UCP1*, *PRDM16*, *PPAR γ* , *PGC-1 α* , *SIRT1*), кБуЖТ (*Zic1*, *Eva1*, *MYF5*) и бежевой ЖТ (*TMEM26*, *F2RX5*, *ZFP423*) в ПЖТ и/или ВЖТ, так и экспрессии мРНК, детерминирующих ингибирование (miR133, miR155, miR27) либо ак-

тивацию браунинга (miR26, miR196, miR-let-7) или повышение активности БуЖТ (miR365, miR193, miR182, miR203, miR129, miR328). Особый интерес представляет оценка мРНК с разнонаправленной активностью. Например, miR378 ингибирует браунинг в ПЖТ, но повышает активность классической бурой ЖТ [14].

Накопленные к настоящему времени исследования свидетельствуют о том, что разные механизмы активации отличаются по конечному результату, хотя оценка может быть затруднена эффектами на другие мишени.

Можно выделить следующие пути воздействия на активацию БуЖТ. Физиологические стимулы: холод, стресс, физическая нагрузка. Эндогенные стимулы: повышение уровня катехоламинов (КА), тиреоидных гормонов, батокинов (натрийуретические пептиды, фактор роста фибробластов (ФРФ) 21, ФРФ-19, простагландин E2, оксид азота, аденозин и т. п.). Многие из перечисленных стимулов могут также выступать в качестве экзогенных медикаментозных воздействий: препараты тиреоидных гормонов и адреналин, простагландины, аденозин. На основе ФРФ-21 разработан целый ряд лекарственных препаратов. До обсуждения медикаментозных воздействий стоит также упомянуть компоненты питания, но подробно мы на них останавливаться не будем, так как они описаны в недавнем обзоре [15], и представим их в виде таблицы (табл. 2). Исключение будет сделано лишь для ресвератрола, имеющего наиболее значительную историю изучения и иллюстрирующего механизм действия через сиртуины [16]. И, наконец, лекарственные средства, которые в подавляющем большинстве были разработаны для других целей, но проявили эффекты на активность БуЖТ — препараты для лечения ожирения и/или сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа): метформин, тиазолидинионы, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП1), сибутрамин; препараты для лечения гиперактивного мочевого пузыря: агонисты $\beta 3$ -АР (мирабегрон). Чтобы избежать повторов при описании воздействий с одинаковым основным механизмом, например — эндогенный и экзогенный избыток ТГ, КА и агонистов $\beta 3$ -АР, эти воздействия будут описываться вместе.

Как отмечено выше, у человека в качестве индукторов браунинга могут выступать воздействие холода (термогенез, индуцированный холодом) или стресса ($\beta 3$ -адренергическая активация в условиях гиперактивности СНС). Между тем, пациенты с ожирением имеют низкую приверженность к рекомендациям по закаливанию. Имеются работы, которые показали эффективную индукцию браунинга

Таблица 2. Эффекты различных групп лекарственных препаратов на активацию бУЖТ, бейджинг, браунинг

Table 2. Effects of different groups of drugs on the activation of BAT, beiging and browning

Класс/ Препарат	Влияние у людей на МТ	Влияние у людей на липи- ды	Влияние у людей на глю- козу и ИР	Влияние у людей на АД	Основной механизм активации БУЖТ	Влияние на бейд- жинг/ иБУЖТ	Влияние на бра- унинг/ кБУЖТ
Трийод- тиронин (T3)	↓	↓ ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ	↔↑глю- козы н/т и ИР	↑сАД	Связываясь с рец.ТГ, активируют его, после чего ТрРц формирует гетеродимерный комплекс с рецептором ретиноевой кислоты и связывается с транскрипционным коактиватором РРАР-γ РGC-1α. ТрРц дополнительно взаимодействуют с циклическим связывающим белком элемента ответа (CREB), действуя синергично с норадреналином и увеличивая экспрессию UCP1	↑	↑↑
Агонисты ЗАР, КА	↓	↓ ТГ, ↑ЛПВП	↓ ↑ глю- козы, ИР	↑сАД	Активация β3-адренорецепторов (АР) через р38-МАРК сигнальный путь. Связывание КА с β3АР бурых адипоцитов приводит к повышению внутриклеточного (цАМФ) и последующей активации цАМФ-зависимой протеинкиназы А, которая затем фосфорилирует белки-мишени и гены, ответственные за разобщение митохондриального дыхания, а также опосредует окисление жиров и высвобождение свободных жирных кислот, которые способствуют активации UCP-1 через ↑ РGC-1α	↑	↑↑
Агонисты РРАР Розиг- литазон, пиогли- тазон	↑	↓ ТГ, ↑ЛПВП	↓ИР, глю- коза	↔	Вызывают браунинг через сигнальные пути МАРК и Р13, формирование и активация комплекса РРАРγ/PRDM16/EBF2/ENMT1 обеспечивает дифференцировку предшественников в бурые адипоциты, активируя путь SIRT1-PRDM16	↑, в КИ пио-↓	↑↑

Агонисты PPAR-α (фенофибрат)	↔	↓ОХС, ЛПНП, ↓↓ТГ, ↑ЛПВП	↔глюкоза, ↔/↓ ИР	↔	Активация PPAR-α играет доминирующую роль в регуляции транскрипционной активности <i>UCP1</i> , ↑ экспрессию коактиватора PPAR-γ PGC1α и иридина, с последующим ↑PRDM16, β3-AR, BMP8B и UCP-1 в бурых адипоцитах. ↑ продукцию ФРФ21→бейджинг	↑↑	↑
Селективный модулятор PPAR-γ (гливек)	↔			↔	↑экспрессии термогенных генов (<i>UCP1</i> , <i>PGC-1α</i> , <i>COX-5b</i>) и экспрессию маркеров бежевых адипоцитов (<i>CD137</i> и <i>Tmem26</i>)	↑↑	↑
Метформин	↔↔	ОХС, ↓ТГ,	↓глюкозы, инсулин и ИР,	↔↔ АД	Активирует AMPK, SIRT1 и 3 (путь AMPK/SIRT1/PGC-1α); через их активацию вызывает beiging. ↑ массу БуЖТ, ↑экспрессию в ней термогенных маркеров и ↑ адипогенез и термогенез через передачу сигналов αAMPK-PRDM16; активирует αAMPK кишечника и обеспечивает коммуникацию внутренней БуЖТ. Вовлекает mTOR и продукцию ФРФ21	↑↑	↑
Ресвератрол	↓↔ (дозозависим)	↓ ОХС, ТГ	↓ глюкозы, ↓ ИР	↔↔ АД	Способствует образованию бежевых адипоцитов посредством активации SIRT1 путем прямого деацетилирования PPARγ, рекрутируя PRDM16 (путь AMPK/SIRT1/PGC-1α и SIRT1-PPAR-γ), как за счет созревания преадипоцитов, так и за счет индуцирования процесса трансдифференцировки зрелых белых адипоцитов. Вовлекает mTOR	↑↑	↑
арГПП1 эксена-тид, лираглутид, семаглутид	↓*	↓ ОХС и ТГ	↑ секрецию инсулина, ↓ глюкозы	↓ АД,	Индукцируют термогенез в БуЖТ и бежевой ЖТ; активируют AMPK с привлечением NO в гипоталамическом вентромедиальном ядре; ↑симп. иннервацию ЖТ	↑	↑

Примечание: ↑ увеличение/улучшение; ↓ уменьшение/ухудшение; МТ – масса тела; ИР – инсулинорезистентность; ОХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды; АД – артериальное давление; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ЧСС – частота сердечных сокращений; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ФП – фибрилляция предсердий; ПЭ – плейотропные эффекты; ЛА – легочная артерия; КА – катехоламины; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат.

Note: ↑ increase/enhancement; ↓ decrease/reduction.

и при локальном охлаждении. Так, в исследовании Finlin B. S. и соавторов использовалось 30-минутное прикладывание куска льда каждый день в течение 10 дней к верхней части бедра. Холод вызвал значительное повышение экспрессии *UCPI*, *STATE 3* и *TMEM26* как у здоровых людей с нормальной массой тела, так и у страдающих ожирением пациентов, вне зависимости от возраста испытуемых. Биопсии ЖТ (10 μ m) выполнялись до и после 10 дней охлаждения, как из бедра, подвергавшегося охлаждению, так и на контралатеральной стороне. Следует отметить наличие неожиданных взаимосвязей экспрессии *TMEM26* с индексом массы тела (ИМТ) и чувствительностью к инсулину. Экспрессия *TMEM26* имела положительную корреляционную связь с ИМТ ($r = 0,54$, $p < 0,01$) и отрицательную — с чувствительностью к инсулину ($r = -0,46$, $p < 0,05$) [17].

Наличие таких взаимосвязей может объясняться тем, что при воздействии холода срабатывают системные механизмы адаптации, которые включают в себя как усиление термогенеза и высвобождения свободного тепла (активация браунинга), так и другие механизмы поддержания температуры тела: усиление поступления энергии в организм (стимуляция чувства голода через центральные симпатические механизмы), активация адипогенеза белой ПЖТ как способа сохранить тепло за счет увеличения толщины подкожной жировой прослойки. С другой стороны, положительные метаболические эффекты были отмечены в более длительных исследованиях с воздействием низких температур. Так, активация БуЖТ холодом в течение 30 дней с суммарной экспозицией холодом 180 ч. сопровождалась повышением чувствительности к инсулину [18], а исследование в течение 42 дней с суммарной экспозицией холодом 84 ч. (2 ч. в день) приводила к снижению массы жира на 5,2 % [19].

Между тем, даже в отношении однократной 2 ч. экспозиции холодом в рамках проведения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ мы отмечали очень низкую приверженность — около четверти пациентов, выполнивших данное исследование на первом визите, отказались от его повторного выполнения при повторном обследовании. Ожидать высокой приверженности к долгосрочным воздействиям такого рода вряд ли реалистично.

Физическая активность является общепризнанным методом улучшения метаболического здоровья. Имеющиеся данные свидетельствуют о повышении чувствительности к инсулину и увеличении поглощения глюкозы в печени, ЖТ и мышцах при физических нагрузках. Помимо этого, в печени увеличивается окисление жирных кислот (ЖК) и глюконеогенез, снижается липогенез *de novo*

и воспаление. В мышцах, помимо повышения их массы и силы, отмечается увеличение митохондриального биогенеза и окисление липидов, растет потребление кислорода кардиомиоцитами, улучшается функциональный статус гладкомышечных клеток сосудов и функции эндотелия, вследствие чего снижаются частота пульса и давление в покое. В жировой ткани уменьшается депонирование жира и увеличивается липолиз. Даже в составе микробиома кишечника под влиянием физических нагрузок происходят позитивные изменения: улучшается α - и β -разнообразие, снижается дисбиоз [20]. Проведенные исследования по оценке влияния физических упражнений на браунинг и активность БуЖТ не продемонстрировали убедительных доказательств ее активации. С одной стороны, при физической активности повышается ряд батокинов: интерлейкин-6, В-аминоизомасляная кислота, фактор роста фибробластов-21, натрийуретические пептиды (NP) и лактат в циркуляции. В экспериментальных исследованиях показано, что эффекты физических упражнений на активность БуЖТ опосредованы *PGC1- α* [21], экспрессия которого стимулируется высвобождением гормона (батокина) иризина при нагрузках [22]. Однако в исследовании на людях, выполненном Vosselman M. J. и коллегами, не только не было выявлено повышения активности БуЖТ, но, напротив, было продемонстрировано ее снижение [23] в процессе тренировок. Аналогичным образом, Nakhuda A. и соавторы, по результатам оценки биопсии ЖТ, локализованной в околмышечной области [24], не выявили значимого изменения экспрессии генов-маркеров БуЖТ (*UCPI*, *PRDM16*, *LHX8*) и бурой ЖТ (*EVI1*).

В связи с этим разработка альтернативных методов активации браунинга чрезвычайно актуальна. Активный поиск ведется в направлении выявления способности медикаментов увеличивать браунинг, но выраженные эффекты, продемонстрированные в эксперименте на животных, для многих препаратов в клинических условиях оказывались весьма скромными. Это обусловлено тем, что в большинстве случаев при системном введении веществ, активирующих браунинг, для его активации требуются дозы, существенно превышающие среднетерапевтические. Второй проблемой является развитие существенных побочных эффектов при использовании препаратов в дозах, активирующих браунинг, при системном введении (динитрофенол, трийодтиронин). Для преодоления этих проблем в последние годы все активнее изучаются методы таргетной доставки лекарств непосредственно в ЖТ, позволяющие обеспечить эффекты на браунинг локально [25, 26].

Хорошо изученным воздействием на активность БуЖТ является повышение уровня тиреоидных гормонов (ТрГ).

ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ (ТРГ)

Основной механизм

Превращение тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3) с участием дейодиназы 2 типа (ДИО2), ген которой экспрессируется в клетках БуЖТ и является ее маркером. Кроме того, рецепторы ТрГ экспрессируются в БуЖТ, и гормоны щитовидной железы вместе с норадреналином увеличивают экспрессию *UCPI* путем воздействия Т3 на рецептор ТрГ β (ТрГ β), через него активируя β 3-AR. Стоит отметить, что симпатическая нервная система действует синергически с тиреоидными гормонами, модулируя активность БуЖТ путем повышения экспрессии ДИО2, который, в свою очередь, повышает доступность ТрГ в БуЖТ. И наоборот, связывание тироксина с рецепторами ТрГ (рцТрГ) усиливает эффекты стимуляции β 3-адренорецепторов на активность БуЖТ [27]. И хотя ТрГ могут вызывать браунинг БЖТ и в отсутствие симпатической активации, их термогенный потенциал будет существенно ослаблен в этом случае [28]. Независимые от СНС прямые эффекты Т3 на браунинг включают прямое влияние на митохондриальную аутофагию через активацию *SIRT1* и ингибирование активности *MTOR* [29].

Экспериментальные исследования. В исследовании на клеточных линиях подкожных преадипоцитов человека коинкубация с Т3 приводила к значительному повышению экспрессии *UCPI* и значительному снижению *PPAR γ* [30]. В экспериментальных моделях гормоны щитовидной железы прямо активируют БуЖТ, увеличивая коричневый адипогенез (Gueerra, et al. 1996) [31], и могут стимулировать БуЖТ косвенно, через повышение продукции тиреотропного гормона (López, et al. 2010) [32]. Длительное лечение Т3 увеличивает рекрутирование термогенной емкости в межлопаточной БуЖТ самцов мышей (зона расположения кБуЖТ у грызунов) [32] путем рцТрГ α опосредованной гиперплазии, способствуя пролиферации клеток-предшественников и увеличению их популяции. При этом наблюдалось снижение, а не повышение уровня мРНК *UCPI*, хотя уровни белка *UCPI* на мг тканевого белка были повышены как после кратковременного, так и после длительного лечения Т3 [33]. В коричневых адипоцитах ТрГ играют существенную роль в термогенезе через *UCPI*-зависимый путь, воздействуя на уровне энхансера *UCPI*, где рцТрГ формируют гетероди-

мерный комплекс с рецептором ретиноевой кислоты и связываются с транскрипционным коактиватором *PPAR γ* *PGC1 α* . РцТрГ дополнительно взаимодействуют с циклическим связывающим белком элемента ответа (CREB), действуя синергично с норадреналином и увеличивая экспрессию *UCPI* [34].

Клинические исследования. Повышение уровня как экзогенных, так и эндогенных ТрГ может индуцировать БуЖТ. Пациенты с гипертиреозом демонстрируют 3-кратное увеличение поглощения глюкозы БуЖТ по данным ПЭТ/КТ с 18Ф-ФДГ по сравнению со здоровыми субъектами (Skarulis, et al. 2010) [35]. Broeders E. P. M. и соавторы изучили влияние левотироксина в средней дозе $137,75 \pm 23,75$ мкг/сут в сравнении с воздействием холода на активность БуЖТ по данным ПЭТ/КТ у пациентов с высокодифференцированной карциномой щитовидной железы. Первое обследование было выполнено до начала терапии тироксином, через 6–8 недель после хирургического удаления щитовидной железы (гипотиреотическое состояние), второе исследование — через 6 месяцев терапии левотироксином (субклиническое гипертиреотическое состояние). Было продемонстрировано достоверное увеличение расхода энергии по данным непрямой калориметрии после лечения (BMR: $3,8 \pm 0,5$ кДж/мин против $4,4 \pm 0,6$ кДж/мин, $p = 0,012$). Основной обмен увеличился с 15 ± 10 % до 25 ± 6 % ($p = 0,009$). Средняя метаболическая активность БуЖТ увеличивалась на терапии тироксином ($SUV 4,0 \pm 2,9$ против $2,4 \pm 1,8$, $p = 0,039$) [36]. Влияние повышенного уровня эндогенного тироксина было изучено в исследовании Heinen С. А. и коллег [37], включившем 16 здоровых мужчин без ожирения, которые были рандомизированы в две группы, предполагающие введение 400 мкг ТРГ или 2 мл физиологического раствора. Через 1–3 недели после введения ТРГ поглощение глюкозы БЖТ по данным ПЭТ/КТ заметно повысилось у 4 из 9 испытуемых, по сравнению с группой плацебо. При анализе связи между концентрациями Т4 и уровнями экспрессии мРНК маркеров браунинга в ПЖТ и ВЖТ в образцах, полученных от большой когорты пациентов, было показано, что уровни мРНК *UCPI* и *CIDEA* в ПЖТ и *PRDM16* в ПЖТ и ВЖТ коррелировали с уровнем свТ4 в циркуляции. При многофакторном регрессионном анализе было показано, что уровни св Т4 в сыворотке внесли значительный вклад в изменение уровней мРНК браунинга (*PRDM16*, *CIDEA* и *UCPI*) [38]. В исследовании, выполненном на адипоцитах, полученных при посмертных биопсиях ЖТ в межлопаточной области у младенцев, коинкубация с Т3 значительно повышала уровни экспрессии

мРНК *PGC1 α* (в 2,5 раза, $P < 0,05$), *UCP1* (в 10 раз, $P < 0,001$) и *UCP1/FABP4* (в 10 раз, $P < 0,001$) [39]. Однако при попытке снижения массы тела путем назначения высоких доз тироксина его потеря отмечалась только на ранних сроках (первые 8 недель) [40]. Более того, общеизвестным фактом является развитие серьезных сердечно-сосудистых осложнений при длительной экспозиции с высоким уровнем ТрГ [41, 42], что исключает использование ТрГ для снижения веса, однако оставляет актуальной задачу их таргетной доставки в ПЖТ для активации браунинга. Эта опция обеспечивает повышение объема и активности как бурой, так и бежевой ЖТ.

КАТЕХОЛАМИНЫ

Основной механизм влияния на БуЖТ

Повышение уровня КА в плазме является основным эндокринным механизмом, который, действуя через циклическую АМФ (цАМФ) и протеинкиназу А (РКА), фосфорилирует жировую триглицерид-липазу (ФТГЛ), стимулируя липолиз [43]. Активируя $\beta 3$ -АР, они стимулируют через РКА путь р38-МАРК, увеличивая экспрессию *ATF2* и *PGC1 α* [44]. Как эндогенное повышение при стрессе, так и экзогенное назначение норадреналина и адреналина увеличивают энергетические расходы, и термогенная активность в БЖТ зависит от интактной симпатической стимуляции. Между тем, неселективная катехоламинергическая гиперактивность при наличии некоторых плюсов (увеличение скорости основного обмена и браунинг) характеризуется огромным количеством минусов (тахикардия, артериальная гипертензия, развитие катехоламинзависимой кардиопатии и сердечной недостаточности), наблюдаемых, например, при феохромоцитоме [45].

К препаратам, умеренно повышающим катехоламинергическую активность, можно отнести ингибиторы обратного захвата нейромедиаторов, в частности сибутрамин, и агонисты $\beta 3$ -АР.

СИБУТРАМИН

Данный препарат ингибирует обратный захват нейромедиаторов: серотонина (53 %), норадреналина (54 %) и дофамина (16 %). Повышение концентрации серотонина обеспечивает уменьшение чувства голода и ускорение насыщения, а повышение доступности КА вносит вклад в активацию БуЖТ.

Основной механизм индукции БуЖТ. Ингибирование обратного захвата норадреналина может обеспечивать периферический эффект на термогенез и активацию БуЖТ путем опосредованной активации $\beta 3$ -адренорецепторов.

В эксперименте сибутрамин продемонстрировал выраженное усиление экспрессии *UCP1* и термогенного митохондриального белка в кБуЖТ [46]. Активация браунинга в БЖТ была отмечена только в трети случаев. Возможно, для запуска этого механизма требуется большая концентрация препарата в ПЖТ.

Клинические исследования. У людей было продемонстрировано развитие термогенного ответа как на однократное введение сибутрамина [29], так и при длительном (12 недель) лечении пациенток с ожирением (термогенез увеличился с $1,27 \pm 0,29$ ккал/кг/ч до $1,44 \pm 0,13$ ккал/кг/ч на сибутраmine и уменьшился с $1,56 \pm 0,27$ ккал/кг/ч до $1,33 \pm 0,36$ ккал/кг/ч при приеме плацебо [47–49]. Мы изучили эффект терапии сибутрамином на экспрессию некоторых молекулярно-генетических маркеров браунинга в ПЖТ при ожирении [8] и не отметили значимого изменения экспрессии миР-378 — мРНК, вовлеченной в повышение активности бурой ЖТ и ингибирование браунинга в БЖТ. Экспрессия *UCP1* была выявлена лишь у двух пациентов из 32 до лечения и у трех — после лечения, что не позволило судить о влиянии сибутрамина на его экспрессию. В то же время как максимальный (SUV max (g/ml) $2,71 \pm 2,52$ до лечения и $3,74 \pm 1,45$ после лечения, $p = 0,01$), так и средний (SUV mean (g/ml) $1,79 \pm 1,57$ до лечения и $1,98 \pm 0,84$ после лечения, $p = 0,02$) метаболический объем БуЖТ по данным ПЭТ/КТ увеличился на терапии [8].

Между тем, при пероральном приеме сибутрамин имеет ряд ограничений, определяемых как раз его катехоламинергическими эффектами (нарушение сна, сухость во рту, повышение артериального давления (АД) и тахикардия). Это ограничивает использование данного препарата у тех пациентов, которые в высокой степени нуждаются в активации браунинга — лица с сердечно-сосудистой патологией, не способные значительно повысить физическую активность, чтобы увеличить основной обмен. Можно предполагать, что сибутрамин модулирует активность не только кБуЖТ, но и бежевой ЖТ, однако для повышения активности последней требуется либо более высокая доза, что лимитировано побочными эффектами, либо локальная доставка в ПЖТ.

Исходя из того, что в активацию браунинга ЖТ вовлечены в основном $\beta 3$ -адренорецепторы, в медикаментозной терапии, направленной на активацию браунинга, будут более безопасны селективные препараты. Соответственно, наибольшее развитие получило изучение влияния на БуЖТ агонистов $\beta 3$ -адренорецепторов.

АГОНИСТЫ β 3-АДРЕНорецепторов

В настоящее время для клинического применения зарегистрирован препарат мирабегрон, но показанием для его применения является гиперактивный мочевой пузырь.

Основной механизм влияния на БУЖТ — активация β 3-адренорецепторов через р38-МАРК сигнальный путь. Активация разных типов β -адренорецепторов (β AR) вовлечена в регуляцию БУЖТ. Агонизм β 1AR преимущественно стимулирует рекрутирование БУЖТ, а β 3AR — термогенный механизм в зрелых коричневых адипоцитах *in vitro* [50] и в КИ [51]. Связывание КА с рецепторами на плазматической мембране бурого адипоцита приводит к повышению внутриклеточного цАМФ и последующей активации цАМФ-зависимой PKA, которая затем фосфорилирует белки-мишени и гены, ответственные за разобщение митохондриального дыхания [37]. Связывание КА также опосредует окисление жиров и высвобождение свободных ЖК, которые способствуют активации *UCPI* [50].

Доказательства из экспериментальных исследований. В исследовании *in vitro* Сао и коллеги показали, что β 3-агонисты стимулируют браунинг БЖТ, увеличивая экспрессию *UCPI* [44, 52]. Авторы продемонстрировали, что эффекты β 3-стимуляции на браунинг БЖТ установлены через р38-МАРК сигнальный путь и добавление ингибитора р38-МАРК аннулировало эти эффекты. Применение β 3-агониста обеспечило плеiotропные эффекты, включая увеличение липолиза и улучшение чувствительности к инсулину. Мирабегрон был изучен как препарат для активации БУЖТ у грызунов и людей. У страдающих ожирением мышей введение мирабегрона обеспечило на 12 % меньшую массу тела при одинаковых условиях содержания и питания и 14-кратное увеличение экспрессии *UCPI* по сравнению с контролем [53]. В экспериментах *in vitro* мирабегрон стимулирует повышение экспрессии *UCPI* и браунинг в 3T3-L1 белых преадипоцитах и в коричневых преадипоцитах мышей [52].

Исследования на людях. Cypess и коллеги при введении мирабегрона здоровым мужчинам в течение 12 недель отметили более высокую активность БУЖТ (оценка по ПЭТ/КТ с 18Ф-ФДГ) ($p = 0001$) и скорости метаболизма в покое по сравнению с группой, принимавшей плацебо [53]. Авторы рассчитали, что наблюдаемое увеличение энергетических расходов может обеспечить потерю веса на 5 кг/год. Однако доза, отобранная для исследования (200 мг/день), была выше, чем доза, одобренная FDA для использования в клинической

практике (50 мг/день для лечения гиперактивного мочевого пузыря), и вызывала сердечно-сосудистые побочные эффекты, такие как повышение АД и ЧСС из-за активации β 1- и β 2-адренорецепторов. О'Mara А. Е. и коллеги использовали дозу 100 мг/день и нашли, что 4-недельная терапия мирабегроном значительно увеличила метаболическую активность БУЖТ по данным ПЭТ/КТ с 18Ф-ФДГ, расход энергии в покое, уровень ХС-ЛПВП и чувствительность к инсулину у здоровых женщин, но сопровождалась сердечно-сосудистыми симптомами и головными болями у части участниц [53]. Следует отметить, что ни одно из этих исследований не продемонстрировало клинически значимой потери веса (5 % и более), что может быть объяснено их краткосрочностью. Однако у людей с ожирением и ИР, даже при большей длительности вмешательства (12 недель), одобренная FDA доза 50 мг/день не приводила к значительному увеличению расхода энергии в покое или потере веса, но вызывала браунинг ПЖТ и улучшение функции β -клеток поджелудочной железы [51]. Кроме того, в этом исследовании было продемонстрировано, что лечение мирабегроном снижает уровень триглицеридов в скелетных мышцах и увеличивает экспрессию коактиватора *PPAR γ PGC1 α* ($P < 0,05$) и количество волокон I типа ($P < 0,01$). Коактиватор *PPAR γ PGC1 α* является частью транскрипционной сети, которая регулирует определение типа мышечных волокон и способствует окислению ЖК, митохондриальному биогенезу и образованию волокон I типа. Исходя из того, что скелетные миоциты не экспрессируют β 3-AR, эти данные косвенно свидетельствуют об эндокринных эффектах, вероятно, через батокины, секретируемые подвергшейся браунингу ПЖТ, на дифференцировку мышечных волокон.

Таким образом, представляет интерес изучение эффектов низких и средних доз мирабегрона в течение более длительных периодов времени (6 мес. и более), чтобы оценить влияние на потерю веса. Между тем, трансдермальная доставка β 3-агониста (CL-316243) в ПЖТ с использованием микроигл продемонстрировала выраженные эффекты на браунинг в значительно более низкой эффективной дозе (5 мг в день) [54], при этом отмечалось существенное снижение веса и увеличение экспрессии *UCPI* [55]. Это позволяет ожидать, что трансдермальное введение в ПЖТ обеспечит высокую эффективность β 3-агонистов в значительно меньших дозах, что поможет избежать побочных эффектов и уменьшить расходы на лечение.

В целом активация тех молекулярно-генетических путей, в которые вовлечены ТрГ, КА и препараты,

модулирующие их активность (ингибиторы обратного захвата нейромедиаторов и β 3-адреномиметики), обеспечивает повышение представленности и активности как бурой, так и бежевой ЖТ. Между тем, все перечисленные агенты характеризуются серьезными побочными эффектами со стороны сердечно-сосудистой системы при системном введении, особенно при долговременном введении и/или использовании в высоких дозах. Это делает их плохими кандидатами для улучшения метаболического здоровья, особенно в тех субпопуляциях пациентов с ожирением, которые в наибольшей степени в этом нуждаются — возрастные пациенты/пожилые люди, лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами сердечно-сосудистого риска, такими как артериальная гипертензия. Рассматривать их дальнейшее продвижение в качестве препаратов для активации бурой ЖТ и браунинга стоит преимущественно в варианте таргетной доставки в ЖТ.

Принципиально отличаются эффекты препаратов, которые условно можно назвать сиртуин-миметиками — это метформин и ресвератрол. Последний относится не к официальным лекарственным средствам, а к пищевым добавкам, но в силу высокой изученности в КИ будет обсужден. Все ранее перечисленные препараты также опосредованно влияют на SIRT1, однако, вовлеченность других молекулярно-генетических путей существенно модулирует их результирующий эффект.

РЕСВЕРАТРОЛ

Основной механизм. Ресвератрол, природный фенол и фитоалексин, вырабатываемый несколькими растениями, является известным активатором нескольких сиртуинов (особенно сиртуина-1 и -3 (SIRT-1 и -3)). Через активацию *SIRT1* он повышает экспрессию *PPAR γ* и *PRDM16* [46].

Существенным недостатком ресвератрола как пищевой добавки является присущая ему нестабильность. Нативный ресвератрол чувствителен к повышенной температуре, pH и свету в результате нестабильности лежащей в его основе молекулярной структуры (двойная связь С-С и гидроксильные группы). Решением данной проблемы стало создание трансресвератрола, который стабилен в кислой среде и при комнатной температуре.

В экспериментальных исследованиях ресвератрол уменьшает воспаление ЖТ, снижая экспрессию провоспалительных цитокинов TNF α и IL-6 в ЖТ. Одновременно наблюдалась повышенная экспрессия генов, связанных с браунингом ЖТ, включая *UCPI* и *PGC1 α* , *SIRT1* и *AMPK*, улучшение митохондриальной функции [46, 56]. Трансресве-

ратрол в эксперименте также индуцировал иррегуляцию *UCPI* и других маркеров браунинга [57].

В клинических исследованиях у родственников первой степени родства пациентов с СД 2 типа, у которых было оценено поглощение глюкозы по ПЭТ/КТ с 18Ф-ФДГ, активность бурой ЖТ не изменилась существенно на терапии ресвератролом [58]. В исследовании Bosveik E. и коллег был изучен захват глюкозы по ПЭТ/КТ с 18Ф-ФДГ в ПЖТ и ВЖТ у пациентов с СД 2 типа. Авторы отметили, что в ПЖТ захват 18Ф-ФДГ значимо не менялся после лечения ресвератролом ($TBR_{\text{Макс}}$ 1,7 (1,6–1,7)) vs плацебо (1,5 (1,4–1,6); $p = 0,05$). Но в ВЖТ захват 18Ф-ФДГ повысился ($p = 0,024$) [3]. Кроме того, ресвератрол улучшил гликемический и липидный профили в данном исследовании. В единичных КИ изучены эффекты ресвератрола на молекулярно-генетические маркеры БуЖТ у людей [59], включая снижение экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF α и IL-6) и увеличение экспрессии маркеров термогенеза (*UCPI*, *PRDM16*, *PGC1 α*). Двадцать добровольцев обоих полов в возрасте 30–55 лет, ИМТ ≥ 30 кг/м², были разделены на две группы, в течение четырех недель получавших 500 мг трансресвератрола или плацебо. До и в конце периода лечения были взяты биопсии ПЖТ. Проводили анализ массы тела, приема пищи, гликемического и липидного профилей, экспрессии мРНК из ПЖТ и первичной культуры адипоцитов. Было показано, что ресвератрол улучшает гликемический и +липидный профили наряду с повышением уровней *UCPI*, *PRDM16*, *PGC1 α* и *SIRT1*. В исследованиях последних лет тканевая доставка ресвератрола также привлекла внимание как возможность существенно усилить его эффекты на ЖТ. Zu и соавторы синтезировали липосомы (R-lipo) и инкапсулированные липидные наночастицы (R-nano), содержащие трансресвератрол. R-lipo обладал более высокой стабильностью, чем R-nano, в то время как R-nano имел более длительный период высвобождения, чем R-lipo. Оба метода доставки увеличивали содержание ресвератрола в клетках 3T3-L1. Как R-нано, так и R-липо дозозависимо индуцировали экспрессию мРНК *UCPI*, маркера бежевой ЖТ CD137, супрессировали экспрессию маркера белой ЖТ *IGFBP-3*, в большей степени, чем при пероральном приеме [59]. При этом R-липо более значимо индуцировал экспрессию мРНК *UCPI*, а стимуляция изопротеренолом усиливала эффект R-липо на экспрессию *PGC1 α* . Экспрессия еще одного маркера бежевой ЖТ *TMEM26* в базальных условиях снижалась под воздействием всех форм ресвератрола, а при стимуляции изопротеренолом — усиливалась. Таким образом, для ресве-

трола мы не нашли в литературе убедительных доказательств увеличения экспрессии специфичных маркеров бурой ЖТ, но имеются доказательства увеличения экспрессии маркеров бежевой ЖТ и универсальных термогенных маркеров.

МЕТФОРМИН

Основные механизмы. В исследовании на клеточных линиях адипоцитов ВЖТ и гепатоцитов метформин значимо усиливал экспрессию генетических маркеров БуЖТ (*UCPI*, *PGC1a*, *PRDM16*, *Elovl3* и *CIDEA*) через SIRT3 и 1a AMPK [60]. В качестве дополнительного, косвенного механизма действия метформина можно рассматривать повышение продукции лактата, который также является индуктором браунинга [3, 61].

В эксперименте на мышах C57Bl/6 метформин увеличивал термогенные маркеры в БуЖТ (*UCPI*, *PGC1a*) через адренергические стимулы и ФРФ-21 [62, 63]. Эффекты метформина на экспрессию генов, специфичных для бурой и бежевой ЖТ, были оценены в исследованиях на клеточных линиях 3T3L1 и в висцеральной БЖТ. Под воздействием метформина отмечалось повышение экспрессии универсальных термогенных генов (*UCPI*, *CIDEA*, *COX7a1*, *PGC1a*, *PRDM16*, *ELOVL3*) [62]. В клетках, подвергнутых воздействию среды дифференцировки в присутствии метформина, отмечено усиление экспрессии специфичных для бежевой ЖТ генов *PAT2* и *TMEM26* [63].

В клинических исследованиях предпринимались попытки оценить влияние метформина на активность классической БуЖТ и продукцию некоторых батокинов. В исследовании Oliveira F. R. и соавторов женщины с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) были рандомизированы для получения метформина (1500 мг/сут, n = 21) или плацебо (n = 24) в течение 60 дней. Активность БуЖТ была оценена по ПЭТ-КТ с 18Ф-ФДГ и уровнями иризина в плазме крови. Группы были схожи по возрасту, ИМТ, метаболическому профилю и фенотипам СПКЯ. Активность БуЖТ существенно не изменилась у женщин, получавших метформин (медиана Δ SUV_{Макс} = -0,06 г/мл, p = 0,484), по сравнению с получавшими плацебо. Уровни иризина в плазме крови также оставались неизменными в группах, получавших метформин (медиана Δ = -98 нг/мл, p = 0,310) и плацебо (медиана Δ = 28 нг/мл, p = 0,650). В то же время КИ, продемонстрировавших эффекты метформина на молекулярно-генетические маркеры браунинга в ЖТ, в доступной литературе мы не обнаружили, хотя обширный спектр его влияния на метаболические параметры

(вес [64], липиды и фибринолиз [65, 66]) позволяет надеяться на их наличие. Косвенно эффекты метформина на браунинг были продемонстрированы по модуляции уровня ФРФ-21 у пациентов с метаболическим синдромом и ВИЧ-инфекцией. Как показали фармакокинетические исследования, отсутствие ярко выраженных эффектов метформина на браунинг у человека может объясняться его низкой биодоступностью в ЖТ у людей, которая составляет лишь 40 %. Так, при пероральном введении метформина в терапевтических дозах 1000–3000 мг/сут его концентрация в крови у людей составляет менее 40 мкм. Доза на килограмм массы тела у пациента с ожирением составляет в среднем 20 мг/кг, при этом передозировка метформина может привести к осложнениям [67, 68]. В исследованиях на животных, где изучали браунинг БЖТ, использовались дозировки 200–250 мг/кг/сут, что примерно в 7–10 раз превышает максимальную суточную дозу для человека [69]. При этом трансдермальная доставка метформина с помощью микроигл индуцировала браунинг БЖТ [25].

Еще одной группой с отличным от других препаратов путем реализации эффектов является группа PPAR агонистов, включающая тиазолидиндионы, которые действуют непосредственно на PPAR γ и фибраты (агонисты PPAR α).

ТИАЗОЛИДИНДИОНЫ

Основные механизмы. Тиазолидиндионы (ТЗД), агонисты PPAR γ , усиливают потемнение адипоцитов через сигнальные пути MAPK и PI3-K [70].

PPAR γ выполняют критические и гетерогенные функции в жировой ткани, которые включают: дифференцировку как белых, так и бурых адипоцитов и депонирование липидов; приобретение идентичности бурых/бежевых адипоцитов. Комплекс PPAR γ /PRDM16/EBF2/EHMT1 определяет идентичность коричневых/бежевых адипоцитов, и именно PPAR γ привлекает PRDM16, EBF2 и EHMT1, обеспечивая координацию транскрипционных цепей в направлении коричневого/бежевого пути дифференцировки [71, 72]. Для приобретения бурыми/бежевыми адипоцитами идентичности, PPAR γ рекрутирует PRDM16 для формирования основного транскрипционного комплекса, который определяет развитие бурого адипоцита из скелетной мышечной клетки или трансдифференцировку бежевого адипоцита из белого адипоцита. PPAR γ привлекает EBF2 и коактивирует экспрессию генов, селективных для БуЖТ, таких как *UCPI*, *PPAR α* и *PRDM16* [73]. Между тем, EBF2 не индуцирует экспрессию

генов, специфичных для бежевой жировой ткани, таких как *CITED1* или *TMEM26*. Таким образом, *EBF2* может перепрограммировать белые адипоциты в бурые адипоциты, но не в бежевые [73]. Это указывает на то, что *PPAR γ* в большей степени вовлечены в формирование бурых, но не бежевых адипоцитов. После дифференцировки бурых/бежевых адипоцитов, комплекс *PPAR γ /PRDM16* привлекает другой набор кофакторов для обеспечения функциональной активности бурой/бежевой ЖТ в адаптивном термогенезе и энергетическом гомеостазе, среди которых коактиватор *PPAR γ PGC1 α* играет центральную роль. В ряде исследований агонисты *PPAR γ* продемонстрировали способность индуцировать образование бурых адипоцитов в ЖТ *in vitro* и в естественных условиях через механизмы, вовлекающие *PPAR γ , C/EBP α PGC1 α* -медиатируемые пути при системном введении.

Экспериментальные исследования однозначно продемонстрировали способность ТЗД активировать БуЖТ, при этом позволили уточнить различия в механизмах активации белой и бурой ЖТ [73]. Селективные активаторы *PPAR γ* , включая ТЗД, способствуют транскрипции генов бурого жира в белых адипоцитах как *in vitro*, так и *in vivo* [74] посредством *SIRT1*-, *PRDM16*-, *C/EBP α* -и *PGC1 α* -опосредованных механизмов [75]. Механистически эти препараты действуют путем непосредственного связывания и активации элементов *PPAR γ* и *PPAR*-ответа (*PPRE*) на промоторе и/или энхансере генов, специфичных для бурой ЖТ. Браунинг, вызванный ТЗД, не связан с увеличением затрат энергии или потерей веса *in vivo*. Однако лечение розиглитазоном в дозе 10 мг/кг в течение 10 дней увеличивало экспрессию специфичных для бурой ЖТ генов (*UCP1*, *CIDEA* и *COX8b*) в подкожных депо БЖТ и, в меньшей степени, в висцеральных депо БЖТ [75]. мРНК *PRDM16*, доминантного регулятора развития классической бурой ЖТ, умеренно увеличивалась под воздействием ТЗД. Это указывает на то, что *PRDM16* необходим для развития коричневых адипоцитов под воздействием ТЗД. В условиях низких уровней белка *PRDM16* активация *PPAR γ* индуцировала дифференцировку белых адипоцитов, тогда как в условиях высоких уровней белка *PRDM16* активация *PPAR γ* способствовала потемнению белых адипоцитов [26]. Агонисты *PPAR γ* индуцируют программу гена бурого жира [26]. Учитывая, что при системном введении ТЗД имеют ряд существенных побочных эффектов, включающих задержку жидкости и усиление костной резорбции в группах риска, в отношении этих препаратов также предприняты попытки оптимизировать их эффекты на браунинг путем тар-

гетной доставки в ПЖТ. На модели мышей с ожирением, индуцированным диетой, было показано, что при введении в сосудистую сеть ЖТ розиглитазона в составе наночастиц, отмечалось усиление как браунинга, так и ангиогенеза в БЖТ [26]. Еще одна команда использовала интегрированные в микроиглы наночастицы с розиглитазоном в качестве агента, вызывающего браунинг. Следует отметить, что как препарат, усиливающий дифференцировку и белых адипоцитов тоже, при системном введении розиглитазон дает существенную прибавку веса. При введении с помощью микроигл было отмечено значимое замедление набора веса и улучшение липидных параметров (холестерин, триглицериды) и инсулина [26, 76, 77].

Исследования на людях. Влияние терапии пиоглитазоном на захват глюкозы по данным ПЭТ/КТ с 18Ф-ФДГ было изучено на группе из 14 мужчин без ожирения, СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний, которые были рандомизированы на подгруппы, получающие плацебо (лактоза; $n = 7$, возраст 22 ± 1 год) или пиоглитазон (45 мг/день, $n = 7$, возраст 21 ± 1 год) в течение 28 дней. До лечения забирали субклавикулярную ЖТ для культивирования и оценки эффектов препаратов на молекулярно-генетические маркеры браунинга *in vitro* в человеческих адипоцитах. В данной группе пиоглитазон не только не повысил, а напротив, снизил захват 18Ф-ФДГ. В то же время в исследовании *in vitro* при коинкубации как с пио-, так и с розиглитазоном отмечено увеличение экспрессии *UCP1* и β -АР в адипоцитах человека [78]. В итоге стоит отметить, что недостатком этой группы препаратов является активация адипогенеза как белых, так и коричневых адипоцитов, что приводит к тому, что вес не только не снижается, а, наоборот, повышается в процессе терапии, несмотря на существенное улучшение параметров метаболического здоровья.

АГОНИСТЫ *PPAR α*

Основной механизм

PGC1 α коактивирует ряд ядерных гормональных рецепторов, включая не только *PPAR γ* , но и *PPAR α* , которые участвуют в транскрипции генов бурого жира [79]. В печени *PPAR α* индуцирует секрецию ФРФ-21, который является мощным стимулятором активности бурой ЖТ [80].

Экспериментальные исследования. На модели генетически детерминированного ожирения у мышей активация *PPAR α* вызывала браунинг посредством индукции транскрипции *UCP1*. У леченных фенофибратом животных отмечалось уве-

личение экспрессии *PPARα* и *PPARβ*, а также ассоциированное с ним увеличение экспрессии генов *PGC1α*, *PRDM16*, *BMP8B* [81]. У животных, получавших высокожировое питание в комбинации с фенофибратом, отмечался значительно больший расход энергии и на 11 % более низкая масса тела, при сопоставимом потреблении корма, чем у животных на высокожировом питании без добавления фенофибрата. Также их характеризовал значительно более низкий уровень глюкозы, инсулина, лептина и более высокий уровень иризина. Они имели значительно более низкий Adiposity index (%) и диаметр адипоцитов. В другом исследовании фенофибрат также обеспечивал экспрессию термогенных генов, включая *PPARα*, коактиватор *PPARγ* *PGC1α*, *TFAM*, *PRDM16*, *β3-AR*, *BMP8B* и *UCPI* в бурых адипоцитах, что позволило рассматривать *PPARα* как терапевтическую мишень для коррекции нарушений обмена веществ через индукцию браунинга.

В бурой ЖТ у мышей *PPARα* имеет общие сайты геномного связывания с *PPARγ* (14 233 общих сайта связывания). Между тем, нокаут *PPARα* в бурой ЖТ не оказывал существенного влияния на экспрессию *PPARγ* или *UCPI*, объем и активность бурой ЖТ. Таким образом, активация *PPARα* не является необходимой для повышения активности бурой ЖТ и браунинга, но двойные активаторы *PPARα/γ* лучше активируют браунинг белого жира *in vitro* и *in vivo*, чем только *PPARγ*. Двойные агонисты *PPARα/γ* вызывают браунинг белой ЖТ *in vivo*, частично через усиление продукции ФРФ21 в печени. Действие *PPARγ* в ЖТ и *PPARα*-опосредованное увеличение ФРФ21 синергически вызывают браунинг БЖТ *in vivo*.

СЕЛЕКТИВНЫЙ МОДУЛЯТОР *PPARγ* ГЛИВЕК

Гливек, известное терапевтическое средство против хронического миелолейкоза, является эффективным ингибитором тирозинкиназы Abl, имеющим плейотропные эффекты на *PPARγ*.

Основной механизм. Фосфорилирование *PPARγ* в Ser²⁷³ (pS273) связано с ожирением и резистентностью к инсулину. Фосфорилирование глобально не изменяет транскрипционную активность *PPARγ*, но дисрегулирует определенный набор генов, играющих роль в развитии ожирения и СД. Как ТЗД, так и селективные модуляторы *PPARγ*, в частности, гливек, ингибируют циклин-зависимую киназу (CDK)5-опосредованную *PPARγ* pS273, блокируя опосредованное ею фосфорилирование *PPARγ*. Гливек вызывает значительное усиление

экспрессии термогенных генов, включая *UCPI*, *PGC-1α*, *COX-5b*, а также экспрессию маркеров бежевых адипоцитов (*CD137* и *TMEM26*) и генов β-окисления (*CPT1b*). Провоспалительные гены, такие как интерлейкин-6 (*Il-6*), *MCP-1* и *TNFα*, напротив, были значительно снижены в БФЖТ после лечения. Гиперэкспрессия *PPARγ*^{C273A} способствовала IL-4-опосредованной активации M2-макрофагов.

Экспериментальные исследования. У мышей на высокожировой диете гливек улучшал чувствительность к инсулину и уровень глюкозы без влияния на массу тела. В отличие от ТЗД гливек не только не влияет на вес, но также не вызывает задержку жидкости и не влияет на гемодилюцию и экспрессию генов, участвующих в формировании костной ткани, включая костный сиалопротеин (*Bsp*), остеокальцин (*Ocn*) и остерикс (*Osx*) [82].

Препарат зарегистрирован как противоопухолевый (лечение хронического миелолейкоза) и мало изучен на людях с точки зрения эффектов на БУЖТ. Его широкое использование для улучшения метаболического здоровья маловероятно, с учетом достаточно высокой частоты (примерно 30 %) серьезных побочных эффектов, включающих лейкопению, анемию, тромбоцитопению, тошноту, рвоту, задержку жидкости, приводящую к развитию отеков, диарею, кровотечения, лихорадку, мышечные судороги и боли в костях.

ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ И МЕХАНИЗМЫ ИХ ВЛИЯНИЯ НА БУЖТ

1. Ядерные рецепторы и лиганды

Агонисты интестинальных фарнезоидных X-рецепторов (FXR) (фексарамин)

Основной механизм. Воздействие на FXR (введение фексарамина (Fex)) обеспечивает устойчивое увеличение продукции ФРФ15, который активирует термогенную программу в БЖТ. Кроме того, Fex обеспечивает фосфорилирование p38, что говорит о вовлеченности этого гена в механизмы реализации эффектов FXR агонистов. При анализе экспрессии генов в процессе лечения Fex продемонстрирована индукция гена, кодирующего эстрогеновый рецептор γ, которая связана с повышением экспрессии *PPARGC1α* (гена, кодирующего *PGC1α*) и *PPARGC1b* (гена, кодирующего *PGC1β*), а также ряда их целевых генов, участвующих в термогенезе, биогенезе митохондрий и окислении жирных кислот в БУЖТ.

Экспериментальные исследования. У мышей DIO, получавших Fex, отмечено заметное снижение липидов, повышение активности протеинкиназы A и фосфорилирования p38, а также повышение

температуры тела, что указывает на скоординированную активацию термогенеза в БЖТ. Количество адипоцитов, экспрессирующих *UCP1*, значительно увеличивалось, как и повышение экспрессии *PGC1α*, *PRDM16*, *PPARγ* у животных, получавших лечение Fex [83].

Клинические исследования. В доступной литературе мы не обнаружили исследований агонистов FXR с оценкой экспрессии термогенных генов по данным биопсии ЖТ. В РКИ были изучены эффекты другого агониста FXR — обетихолиевой кислоты (ОК), на группе пациентов с СД 2 типа и НАЖБП (23 — в группу плацебо, 20 — на лечение 25 мг ОК и 21 — на лечение 50 мг ОК) на чувствительность к инсулину, метаболические параметры и уровень батокина ФРФ-19 [84]. ФРФ-19, полученный из кишечника, является важнейшим регулятором метаболизма желчных кислот и глюкозы, кроме того, у человека уровни ФРФ-19 в циркуляции напрямую связаны с экспрессией гена *UCP1* в подкожной жировой клетчатке [85]. Чувствительность к инсулину увеличивалась на 28,0 % по сравнению с исходным уровнем в группе, получавшей 25 мг ОК ($P = 0,019$), и на 20,1 % в группе, получавшей 50 мг ОК ($P = 0,060$), тогда как в группе плацебо она снизилась на 5,5 %. Значимое снижение ИМТ отмечалось только в группе, получавшей 50 мг ОК. В группах, получавших ОК, также наблюдалось повышение сывороточных уровней холестерина ЛПНП и ФРФ-19 (в 2 раза по сравнению с исходным в группе, получавшей 35 мг ОК, и в 3 раза в группе, получавшей 50 мг ОК), связанное со снижением уровней 7α-гидрокси-4-холестен-3-она и эндогенных желчных кислот, что указывает на активацию ФРФ [85]. Таким образом, имеются косвенные указания на способность агонистов FXR усиливать браунинг в ПЖТ.

2 Эритропоэтин

Основные механизмы. Эритропоэтин (ЭПО) — продукт эндокринных клеток почки, регулирующий эритропоэз. Препарат эритропоэтина зарегистрирован как гемопоэтический, но его плеiotропные эффекты включают влияние на БЖТ. ЭПО продемонстрировал способность up-регулировать *PRDM16*, транскрипционный фактор, играющий решающую роль в дифференцировке бурых адипоцитов. Этот эффект реализуется через повышение активности *STAT3*, который стабилизирует *PRDM16*, и подавление фактора миоцитарного энхансера 2с (*Mef2c*) и микроРНК-133а (*miR-133a*) через β3-адренергический рецептор, что в свою очередь увеличивает *UCP1*. Кроме того, ЭПО повышает продукцию батокина ФРФ-21 в ВАТ. Еще

одно недавнее исследование продемонстрировало, что ЭПО регулирует энергетический метаболизм у самцов мышей через ось EPO-EpoR-RUNX1 [86].

Экспериментальные исследования. Вышеописанные механизмы были продемонстрированы в исследованиях на мышах C57BL/6J, получавших ВЖД и рандомно (половина группы) — внутрибрюшинную инъекцию рекомбинантного человеческого ЭПО (200 МЕ/кг) (HFD-EPO) три раза в неделю в течение четырех недель. Мыши, которым вводили ЭПО, показали к концу эксперимента значительно меньшую массу тела, массу эпидидимальной и подкожной БЖТ, НОМА-IR и уровни глюкозы, несмотря на одинаковое потребление калорий и двигательную активность по сравнению с контрольной группой. При молекулярно-генетическом исследовании были продемонстрированы вышеописанные изменения [87, 88].

Между тем, по результатам экспериментальных исследований создалось впечатление, что для рассмотрения ЭПО как терапевтической мишени следует учитывать гендерную специфичность и в целом его полезность должна быть проверена на человеке. Реализация эффектов ЭПО была лимитирована рецепторами эстрогенов-α (рцЭα), и его эффект на уменьшение объема БЖТ и активацию БЖТ был в полной мере представлен у самцов, но у самок — только при делеции рцЭα. Также мы не нашли в доступной литературе данных о влиянии ЭПО на бежевые адипоциты и их специфичные гены. Результаты экспериментов продемонстрировали уменьшение ПЖТ у мышей, и, хотя в эксперименте это было ассоциировано с улучшением метаболических параметров, проверка данной информации в КИ необходима [89].

Несмотря на многочисленность экспериментальных исследований по ЭПО, мы не обнаружили в доступной литературе КИ, посвященных его эффектам на БЖТ, что демонстрирует необходимость дальнейшего изучения.

3 АрГПП1

АрГПП1, в частности лираглутид, зарегистрированы для лечения ожирения и СД 2 типа и на сегодняшний день проявили себя как одни из наиболее эффективных препаратов для снижения массы тела и улучшения метаболического здоровья.

Экспериментальные исследования. В исследовании Veigó и соавторов в БЖТ мышей, получавших лираглутид, были обнаружены более высокие уровни экспрессии термогенных генов, таких как *CIDEA*, *UCP1*, *UCP3*, а также *PRDM16* и батокинов (*ФРФ21*, *BMP7*). Лираглутид также вызывал браунинг БЖТ мышей, с достижением

значимых различий в экспрессии как универсальных генов БуЖТ (*UCPI*, *DIO-2*, *PRDM16*, *COX8b*), так и генов-маркеров бежевых адипоцитов (*CD137*) через 24 часа после инъекции [80, 90]. В исследовании Gutierrez и коллег лираглутид вводили мышам внутривентрикулярно, продемонстрировав увеличение уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови и увеличение передачи сигналов рецептора ИЛ-6 в ЖТ. Эти эффекты сопровождалась браунингом БЖТ и увеличением экспрессии термогенных генов. При этом как блокада ИЛ-6 антителами, так и блокада рецепторов ИЛ-6 аннулировали эффекты лираглутида на браунинг [80]. Лираглутид в эксперименте увеличил активность ДИО2 в БуЖТ, что позволяет предположить наличие среди механизмов его действия на активность БуЖТ увеличение внутриклеточной активации рцТрГ [91]. В других работах было отмечено, что значительная часть эффектов реализуется путем активации рецептора ГПП1 в головном мозге. При центральном введении лираглутида мышам, он стимулировал термогенез БуЖТ, браунинг белых адипоцитов и снижение потребления пищи с последующей потерей веса [75]. Интересно отметить, что арГПП1 в определенной степени проявляют себя как сиртуинимиметики и агонисты *PPARα*. Так, в экспериментальном исследовании с использованием эксенатида отмечены повышенные уровни липолитических сигнальных белков, включая *SIRT1*. Уровни белка *PPARα*, *PGC1α*, *UCPI* и *SIRT1* значительно увеличились после лечения эксенатидом [91].

Еще одним обсуждаемым механизмом их действия является модуляция состава микробиоты [79], что обеспечивает повышение продукции короткоцепочечных жирных кислот (бутират, лактат), которые также рассматриваются как стимуляторы браунинга [3].

Клинические исследования. Результаты КИ на людях неоднозначны. Так, в КИ продемонстрировано снижение расхода энергии по данным непрямой калориметрии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с ожирением в процессе лечения лираглутидом (арГПП1) в течение 26 недель. При этом объем БуЖТ, измеренный по МРТ в надключичном депо, не изменился [75]. В нашем исследовании терапия лираглутидом в течение 6 месяцев у пациентов с ожирением, без нарушений метаболизма глюкозы приводила к увеличению метаболического объема БуЖТ по данным ПЭТ/КТ с 18Ф-ФДГ. КИ, опубликованное Janssen и соавторами, также продемонстрировало, что арГПП1 эксенатид увеличил метаболический объем (+28 %, $p < 0,05$) и поглощение глюкозы ($SUV_{\text{среднее}}$) (+11 %, $p < 0,05$) шейных и надключичных депо БуЖТ у здо-

ровых молодых мужчин. Аналогичные результаты наблюдались при дополнительном включении депо БуЖТ верхнего средостения, подмышечных и паравертебральных областей — зон локализации классической бурой ЖТ [92]. В то же время эксенатид не влиял на поглощение 18Ф-ФДГ в ПЖТ или ВЖТ, что также указывает на то, что эксенатид оказывает эффект именно на классическую бурую ЖТ. Таким образом, имеющиеся исследования подтвердили способность арГПП1 активировать классическую бурую ЖТ у людей. Дискордантные результаты в исследовании van Eyk и соавторов могут объясняться тем, что в него были включены пациенты с СД. Совсем недавно получены данные, что 6-месячная терапия семаглутидом у лиц с СД2 и ожирением может усиливать пролиферацию стволовых клеток, полученных из жировой ткани (СКЖТ), и адипогенез как белых, так и бежевых адипоцитов, продемонстрировав восстановление функций обновления СКЖТ [93].

В отношении двойных и тройных агонистов, включающих комбинации инкретинных (ГПП1 и гастроинтестинальный пептид (ГИП)) и инкретинных с глюкагоном (ГПП1 и глюкагон), изучение эффектов на БуЖТ только начинается. В экспериментах на самцах мышей C57BL/6 было исследовано влияние высокожировой диеты и терапии котадутидом (арГПП1 и глюкагона) на БуЖТ. Высокожировая диета вызывала побеление ЖТ с восстановлением БуЖТ при терапии котадутидом. Котадутид повышал экспрессию генов-маркеров термогенеза (*PPARα*, *UCPI*), β 3АР, интерлейкина-6, снижал уровень провоспалительных маркеров и улучшал ангиогенез. Таким образом, экспериментальные данные продемонстрировали термогенное влияние котадутида на индуцибельную бурую ЖТ у мышей с ожирением, обозначив этот эффект как один из механизмов его действия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из сформированных в последние годы представлений, кБуЖТ присутствует у взрослых людей в достаточно стабильном количестве, хотя ее активность вариабельна и зависит от возраста, пола, ИМТ и ряда других параметров. Количественная оценка кБуЖТ резко затруднена огромным количеством факторов, влияющих на ее активность, и тем, что современные методы диагностики позволяют оценить именно активную бурую ЖТ, а объем неактивной бурой ЖТ не поддается точной оценке. В любом случае кБуЖТ составляет лишь около 2 % от объема ЖТ взрослого человека и ее вклад в метаболическое здоровье вряд ли является

ведущим. Значительно большая роль может принадлежать бежевой ЖТ, которая может образовываться как из преадипоцитов путем дифференцировки, так и из зрелых белых адипоцитов путем трансдифференцировки, через активацию различных молекулярно-генетических механизмов. Между тем, анализ подходов, позволяющих оценить влияние различных факторов и лекарственных препаратов на отдельные механизмы, только начинается. Так как универсальным эффектом препаратов, активирующих экспрессию генов-маркеров БуЖТ, является улучшение параметров метаболического здоровья — чувствительности тканей к инсулину, снижение уровня липидов, ассоциированных с ожирением (ТГ), и глюкозы, эта задача представляется важной. Снижение массы тела не является ключевым результатом активации бурой ЖТ или браунинга. Более того, динамика массы тела на препаратах, воздействующих через разные генные пути, крайне вариабельна, что обусловлено их влиянием на активность других тканей. Так, активация *PPAR γ* сопровождается повышением адипогенной дифференцировки как в белой, так и в бурой ЖТ, и результирующим эффектом агонистов *PPAR γ* является повышение массы тела, а не снижение. Не менее важный момент заключается в системном усилении симпатoadреналовых эффектов при воздействии на ключевой механизм индукции как активности БуЖТ, так и браунинга БЖТ — активацию β АР. Селективное воздействие на β ЗАР уменьшает, но не ликвидирует эту проблему. Учитывая, что бежевая ЖТ, вероятно, вносит большой вклад в улучшение метаболического здоровья, использование тех воздействий, которые будут приоритетно влиять на ее образование, выглядит привлекательной идеей. Однако в доступной литературе крайне скудно представлены данные о селективности воздействия, и в большинстве работ, выполненных с использованием биопсии ЖТ, изучена экспрессия универсальных генов-маркеров и бурой, и бежевой ЖТ. Лишь единичные исследования продемонстрировали увеличение представленности и активности бежевой ЖТ при физической активности, введении метформина и ресвератрола, в эксперименте — для арГПП1.

Следует отметить, что эти препараты, которые мы обозначили в данном обзоре как сиртуиномиметики, проявили наилучший профиль безопасности из всех обсужденных соединений. Это поднимает вопрос о целесообразности дальнейших исследований по оценке сиртуиномиметиков как индукторов бежевой ЖТ. Еще одной особенностью данных препаратов является наиболее широкий спектр положительных эффектов — это не толь-

ко активация браунинга, но и противовозрастной, противоопухолевой эффекты. В то же время более слабый эффект при системном введении по сравнению с другими соединениями заставляет нас обратить пристальное внимание на разработку методов таргетной доставки данных препаратов в ПЖТ.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Harb E, Kheder O, Poopalasingam G, et al. Brown adipose tissue and regulation of human body weight. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023; 39(1):e3594. DOI: 0.1002/dmrr.3594.
2. Pilkington AC, Paz HA, Wankhade UD, et al. Beige Adipose Tissue Identification. *Frontiers in Endocrinology*. 2021; 12:599134. DOI: 10.3389/fendo.2021.599134.
3. Ghesmati Z, Rashid M, Fayezi S, et al. An update on the secretory functions of brown, white, and beige adipose tissue: Towards therapeutic applications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024; 25:279–308. DOI: 10.1007/s11154-023-09850-0.
4. Ziqubu K, Dlodla P, Mabhidia S, et al. Brown adipose tissue-derived metabolites and their role in regulating metabolism. *Metabolism*. 2024; 150:155709. doi.org/10.1016/j.metabol.2023.155709.
5. FernandesdaSilva A, Rangel-Azevedo C, Santana-Olivera DA. Endoplasmic reticulum stress as the basis of obesity and metabolic diseases: focus on adipose tissue, liver, and pancreas. *J Nutritional Biochemistry*. 2022;105:109002. DOI: 10.1007/s00394-021-02542-y.
6. Scheele C, Wolfrum C. Brown Adipose Crosstalk in Tissue Plasticity and Human Metabolism. *Endocrine Reviews*. 2020; 41:53–65. DOI: 10.1210/endrev/bnz007.
7. McNeill BT, Suchacki KJ, Stimson RH. Mechanism in endocrinology: Human brown adipose tissue as a therapeutic target: Warming up or cooling down? *Eur J Endocrinol*. 2021;184:R243–R259. DOI: 10.1530/EJE-20-1439.
8. Markina NO, Matveev GA, Zasytkin GG, et al. Role of Brown Adipose Tissue in Metabolic Health and Efficacy of Drug Treatment for Obesity. *J Clin Med*. 2024;13:4151. In Russian [Маркина Н.О., Матвеев Г.А., Засыткин Г.Г. и др. Роль бурой жировой ткани в метаболическом здоровье и эффективности медикаментозного лечения ожирения. *Клиническая медицина*. 2024; 13:4151]. DOI: 10.3390/jcm13144151.
9. Ikeda K, Kang Q, Yoneshiro T, et al. UCP1-independent signaling involving SERCA2b-mediated

calcium cycling regulates beige fat thermogenesis and systemic glucose homeostasis. *Nat Med.* 2017;23(12):1454–1465. DOI:10.1038/nm.4429.

10. Kazak L, Chouchani ET, Jedrychowski MP, et al. A creatine-driven substrate cycle enhances energy expenditure and thermogenesis in beige fat. *Cell.* 2015;163(3):643–655. DOI:10.1016/j.cell.2015.09.035.

11. Chondronikola M, Beeman SC, Wahl RL. Non-invasive methods for the assessment of brown adipose tissue in humans. *J Physiol.* 2018; 596(3):363–378. DOI: 10.1113/JP274255.

12. Chen KY, Cypess AM, Laughlin MR, et al. Brown Adipose Reporting Criteria in Imaging STudies (BARCIST 1.0): Recommendations for Standardized FDG-PET/CT Experiments in Humans. *Cell Metab.* 2016;24(2):210–222. DOI:10.1016/j.cmet.2016.07.014.

13. Chen YC, Cypess AM, Palmer M, et al. Measurement of human brown adipose tissue volume and activity using anatomic MR imaging and functional MR imaging. *J Nucl Med.* 2013;54:1584–1587. DOI: 10.2967/jnumed.112.117275. *Med.* 2013;54:1584–1587.

14. Hu HH, Chung SA, Nayak KS, et al. Differential computed tomographic attenuation of metabolically active and inactive adipose tissues: preliminary findings. *J Comput Assist Tomogr.* 2011;35:65–71. DOI: 10.1097/RCT.0b013e3181fc2150.

15. Pan R, Liu J, Chen Y. Treatment of obesity-related diabetes: significance of thermogenic adipose tissue and targetable receptors. *Front Pharmacol.* 2023;14:1144918. DOI: 10.3389/fphar.2023.1144918.

16. Liu Z, Liao W, Yin X, et al. Resveratrol-induced brown fat-like phenotype in 3T3-L1 adipocytes partly via mTOR pathway. *Food Nutr Res.* 2020;14:64. doi: 10.29219/fnr.v64.3656.

17. Finlin BS, Memetimin H, Confides AL, et al. Human adipose beiging in response to cold and mirabegron. *JCI Insight.* 2018;3(15):e121510. DOI: 10.1172/jci.insight.121510.

18. Lee P, Smith S, Linderman J, et al. Temperature-acclimated brown adipose tissue modulates insulin sensitivity in humans. *Diabetes.* 2014;63(11):3686–3698. DOI: 10.2337/db14-0513.

19. Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, et al. Brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *J Clin Investigation.* 2013;123(8):3404–3408. DOI: 10.1172/JCI67803.

20. Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, et al. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia.* 2012;55:542–551. DOI: 10.1007/s00125-011-2403-2.

21. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature.* 2008;454(7203):463–469. DOI:10.1038/nature07206.

22. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1 α -dependent myokine that drives browning of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481(7382):463–468. DOI:10.1038/nature10777.

23. Vosselman MJ, Hoeks J, Brans B, et al. Low brown adipose tissue activity in endurance-trained compared with lean sedentary men. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(12):1696–702. DOI: 10.1038/ijo.2015.130.

24. Nakhuda A, Josse AR, Gburcik V, et al. Biomarkers of browning of white adipose tissue and their regulation during exercise- and diet-induced weight loss. *Am J Clin Nutr.* 2016;104:557–65. DOI: 10.3945/ajcn.116.132563.

25. Abbasi M, Fan Z, Dawson JA, et al. Transdermal Delivery of Metformin Using Dissolving Microneedles and Iontophoresis Patches for Browning Subcutaneous Adipose Tissue. *Pharmaceutics.* 2022;14:879. DOI:10.3390/pharmaceutics14040879.

26. Hiradate R, Khalil IA, Matsuda A, et al. A novel dual-targeted rosiglitazone-loaded nanoparticle for the prevention of diet-induced obesity via the browning of white adipose tissue. *J Control Release.* 2021;10:665–675. DOI:10.1016/j.jconrel.2020.10.002.

27. Sentis SC, Oelkrug R, Mittag J. Thyroid hormones in the regulation of brown adipose tissue thermogenesis. *Endocr Connect.* 2021;10(2):106–R115. DOI:10.1530/EC-20-0562.

28. Johann K, Cremer AL, Fischer AW, et al. *Cell Rep.* 2019;27(11):3385–3400. DOI:10.1016/j.celrep.2019.05.054.

29. Winifred W, Brijesh K, Lesmana R, et al. Thyroid hormone (T3) stimulates brown adipose tissue activation via mitochondrial biogenesis and mTOR-mediated mitophagy. *Autophagy.* 2019;15:131–150. DOI:10.1080/15548627.2018.1511263.

30. De Oliveira M, Mathias LS, Rodrigues BM, et al. The roles of triiodothyronine and irisin in improving the lipid profile and directing the browning of human adipose subcutaneous cells. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2020;506:110744. DOI:10.1016/j.mce.2020.110744.

31. Guerra C, Roncero C, Porras A, et al. Triiodothyronine induces the transcription of the uncoupling protein gene and stabilizes its mRNA in fetal rat brown adipocyte primary cultures. *J. Biol. Chem.* 1996;271:2076–2081. DOI:10.1074/jbc.271.4.2076.

32. Lypez M, Varela L, Vázquez MJ, et al. Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance. *Nat Med.* 2010;16(9):1001–8. DOI:10.1038/nm.2207.

33. Liu S, Shen S, Yan Y, et al. Triiodothyronine (T3) promotes brown fat hyperplasia via thyroid hormone receptor α mediated adipocyte progenitor cell proliferation. *Nat Commun.* 2022;13(1):3394. DOI:10.1038/s41467-022-31154-1.

34. Weiner J, Hankir M, Heiker JT, et al. Thyroid hormones and browning of adipose tissue. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2017;15:156–159. DOI:10.1016/j.mce.2017.01.011.
35. Skarulis MC, Celi FS, Mueller E, et al. Thyroid hormone induced brown adipose tissue and amelioration of diabetes in a patient with extreme insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):256–62. DOI:10.1210/jc.2009-0543.
36. Broeders EPM, Vijgen GHEJ, Havekes B, et al. Thyroid hormone activates brown adipose tissue and increases non-shivering thermogenesis - a cohort study in a group of thyroid carcinoma patients. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0145049. DOI:10.1371/journal.pone.0145049.
37. Heinen CA, Zhang Z, Klieverik LP, et al. Effects of intravenous thyrotropin-releasing hormone on (18) F-fluorodeoxyglucose uptake in human brown adipose tissue: a randomized controlled trial. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(1):31–8. DOI:10.1530/EJE-17-0966.
38. Martínez-Sánchez N, Moreno-Navarrete JM, Contreras C, et al. Thyroid hormones induce browning of white fat. *J Endocrinol*. 2017;232(2):351–362. DOI:10.1530/JOE-16-0425.
39. Wang XY, You LH, Cui XW, et al. Evaluation and optimization of differentiation conditions for human primary brown adipocytes. *Sci Rep*. 2018;8(1):5304. DOI:10.1038/s41598-018-23700-z.
40. Hollingsworth DR, Amatruda TT, Scheig R. Quantitative and qualitative effects of L-triiodothyronine in massive obesity. *Metabolism Clin Exp*. 1970;19(11):934–945. DOI:10.1016/0026-0495(70)90040-5.
41. Biondi B, Kahaly GJ. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(8):431–43. DOI:10.1038/nrendo.2010.105.
42. Babenko AY, Bairamov A, Grineva E, et al. Thyreotoxic Cardiomyopathy. In the book: *Cardiomyopathies*. InTech: Moscow, 2011. Charter 25. P. 553–580. In Russian [Бабенко А.Ю., Байрамов А.А., Гринева Е.Н. и др. Тиреотоксические кардиомиопатии. В кн.: Кардиомиопатии. М.: Медицинское издательство, 2011. С. 553–580].
43. Aldiss P, Betts J, Sale C, et al. Exercise-induced 'browning' of adipose tissues. *Metabolism*. 2018;81:63–70. DOI:10.1016/j.metabol.2017.11.009.
44. Cao W, Medvedev AV, Daniel KW, et al. beta-Adrenergic activation of p38 MAP kinase in adipocytes: cAMP induction of the uncoupling protein 1 (UCP1) gene requires p38 MAP kinase. *J Biol Chem*. 2001;276(29):27077–27082. DOI:10.1074/jbc.M101049200.
45. Y-Hassan S, Falhammar H. Cardiovascular Manifestations and Complications of Pheochromocytomas and Paragangliomas. *J Clin Med*. 2020;9(8):2435. DOI:10.3390/jcm9082435.
46. Liu Z, Liao W, Yin X, et al. Resveratrol-induced brown fat-like phenotype in 3T3-L1 adipocytes partly via mTOR pathway. *Food Nutr Res*. 2020;14:64. doi: 10.29219/fnr.v64.3656.
47. Rotstein A, Inbar O, Vaisman N. The effect of sibutramine intake on resting and exercise physiological responses. *Ann Of Nutr Metab*. 2008;52(1):17–23. DOI:10.1159/000114290.
48. Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, et al. Thermogenic effects of sibutramine in humans. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:1180–6. DOI:10.1093/ajcn/68.6.1180.
49. Saraç F, Pehlivan M, Çelebi G, et al. Effects of sibutramine on thermogenesis in obese patients assessed via immersion calorimetry. *Adv Ther*. 2006;23(6):1016–29. DOI:10.1007/BF02850222.
50. Hao L, Scott S, Abbasi M, et al. Beneficial metabolic effects of mirabegron in vitro and in high-fat diet-induced obese mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;369(3):419–427. DOI:10.1124/jpet.118.255778.
51. Finlin BS, Memetimin H, Zhu B, et al. The β_3 -adrenergic receptor agonist mirabegron improves glucose homeostasis in obese humans. *J Clin Investigation*. 2020;130(5):2319–2331. DOI:10.1172/JCI134892.
52. Cypess AM, Weiner LS, Roberts-Toler C, et al. Activation of human brown adipose tissue by a β_3 -adrenergic receptor agonist. *Cell Metab*. 2015;21(1):33–38. DOI:10.1016/j.cmet.2014.12.00.
53. O'Mara AE, Johnson JW, Linderman JD, et al. Chronic mirabegron treatment increases human brown fat, HDL cholesterol, and insulin sensitivity. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2209–2219. DOI:10.1172/JCI131126.
54. Than A, Liang K, Xu S, et al. Transdermal Delivery of Anti-Obesity Compounds to Subcutaneous Adipose Tissue with Polymeric Microneedle Patches. *Small Methods*. 2017;1(11):1700269. DOI:10.1002/smtd.201700269.
55. Xie Y, Shao R, Lin Y, et al. Improved Therapeutic Efficiency against Obesity through Transdermal Drug Delivery Using a Microneedle Arrays. *Pharmaceutics*. 2021;13(6):827. DOI:10.3390/pharmaceutics13060827.
56. Price NL, Gomes AP, Ling AJ, et al. SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function. *Cell Metab*. 2012;15(5):675–90. DOI:10.1016/j.cmet.2012.04.003.
57. ZuY, OverbyH, RenG, et al. Resveratrol liposomes and lipid nanocarriers: comparison of characteristics and inducing browning of white adipocytes. *Colloids Surf B: Biointerfaces*. 2018;164:414–23 DOI:10.1016/j.colsurfb.2017.12.044.
58. Yoshino J, Conte C, Fontana L, et al. Resveratrol supplementation does not improve metabolic function in nonobese women with normal glucose tolerance.

Cell Metab. 2012;16(5):658–64. DOI:10.1016/j.cmet.2012.09.015.

59. Gospin R, Sandu O, Gambina K, et al. Resveratrol improves insulin resistance with anti-inflammatory and 'browning' effects in adipose tissue of overweight humans. *Journal of Investigative Medicine*. 2016;3:814–815. DOI:10.1136/jim-2016-000080.35.

60. Oliveira FR, Mamede M, Bizzi MF, et al. Effects of Short Term Metformin Treatment on Brown Adipose Tissue Activity and Plasma Irisin Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Horm Metab Res*. 2020;52:718–723. DOI:10.1055/a-1157-0615.

61. Palacios T, Vitetta L, Coulson S, et al. Targeting the Intestinal Microbiota to Prevent Type 2 Diabetes and Enhance the Effect of Metformin on Glycaemia: A Randomised Controlled Pilot Study. *Nutrients*. 2020;12(7):2041. DOI:10.3390/nu12072041.

62. Cruciani S, Garroni G, Pala R, et al. Metformin and vitamin D modulate adipose-derived stem cell differentiation towards the beige phenotype. *Adipocyte*. 2022;11(1):356–365. DOI:10.1080/21623945.2022.2085417.

63. Kim EK, Lee SH, Jhun JY, et al. Prevents Fatty Liver and Improves Balance of White/Brown Adipose in an Obesity Mouse Model by Inducing FGF21. *Mediators Inflamm*. 2016;5813030. DOI:10.1155/2016/5813030.

64. Hong-Hong N, Jiong L, Shu-Lan Q. Reply to "Methodological issues in meta-analysis of the metformin effects on simple obesity". *Endocrine*. 2018;62:528–534. DOI:10.1007/s12020-019-01971-4.

65. Grant PJ. The effects of high- and medium-dose metformin therapy on cardiovascular risk factors in patients with type II diabetes. *Diabetes Care*. 1996;19:64–6. DOI:10.2337/diacare.19.1.64.

66. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *NEJM*. 1995;333:541–9. DOI:10.1056/NEJM19950831333090.

67. Kaur G, Grewal J, Jyoti K, et al. Oral controlled and sustained drug delivery systems: Concepts, advances, preclinical, and clinical status. In *Drug Targeting and Stimuli Sensitive Drug Delivery Systems*; Grumezescu, A.M.: ed.: NY: William Andrew Publishing. 2018. Chapter 15. P. 567–626.

68. Kim H, Park H, Lee SJ. Effective method for drug injection into subcutaneous tissue. *Sci Rep*. 2017;7:9613. DOI:10.1038/s41598-017-10110-w.

69. Yuan T, Li J, Zhao W-G, et al. Effects of metformin on metabolism of white and brown adipose tissue in obese C57BL/6J mice. *Diabetol. Metab Syndr*. 2019;27:96. DOI:10.1186/s13098-019-0490-2.

70. Fayyad AM, Khan AA, Abdallah SH, et al. Rosiglitazone enhances browning adipocytes in

association with MAPK and PI3-K pathways during the differentiation of telomerase-transformed mesenchymal stromal cells into adipocytes. *Int J Mol Sci*. 2019;20(7):1618. DOI:10.3390/ijms20071618.

71. Kroon T, Harms M, Maurer S, et al. PPAR γ and PPAR α synergize to induce robust browning of white fat in vivo. *Mol Metab*. 2020;36:100964. DOI:10.1016/j.molmet.2020.02.007.

72. MacDonald JA, Storey KB. cAMP-dependent protein kinase from brown adipose tissue: temperature effects on kinetic properties and enzyme role in hibernating ground squirrels. *J Comp Physiol B Biochem Syst Environ Physiol*. 1998;168(7):513–25. DOI:10.1007/s003600050172.

73. Imai T, Takakuwa R, Marchand S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ is required in mature white and brown adipocytes for their survival in the mouse. *Proc Natl Acad Sci*. 2004;101:4543–4547. DOI:10.1073/pnas.0400356101.

74. Giordano A, Centemeri C, Zingaretti MC, et al. Sibutramine-dependent brown fat activation in rats: an immunohistochemical study. *International Journal of Obesity*. 2002;26(3):354–60. DOI:10.1038/sj.ijo.0801926.

75. Ohno H, Shinoda K, Spiegelman BM, et al. PPAR γ agonists induce a white-to-brown fat conversion through stabilization of PRDM16 protein. *Cell Metabol*. 2012;15:395–404. DOI:10.1016/j.cmet.2012.01.019.

76. Zhang Y, Jicheng Y, Wen D, et al. The potential of a microneedle patch for reducing obesity. *Expert Opin Drug Deliv*. 2018;15(5):431–433. DOI:10.1080/17425247.2018.1449831.

77. Lin J, Handschin C, Spiegelman BM. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell Metab*. 2005;1(6):361–70.

78. Loh RKC, Formosa MF, Eikelis N, et al. Pioglitazone reduces cold-induced brown fat glucose uptake despite induction of browning in cultured human adipocytes: a randomised, controlled trial in humans. *Diabetologia*. 2018;61(1):220–230. DOI:10.1007/s00125-017-4479-9.

79. Lin K, Dong C, Zhao B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist regulates fat browning by altering the gut microbiota and ceramide metabolism. *MedComm*. 2023;20:e416. DOI:10.1002/mco2.416.

80. Gutierrez AD, Gao Z, Hamidi V, et al. Anti-diabetic effects of GLP1 analogs are mediated by thermogenic interleukin-6 signaling in adipocytes. *Cell Rep Med*. 2022;3:100813. DOI:10.1016/j.xcrm.2022.100813.

81. Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, et al. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPAR α and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell Metab*. 2007;5(6):426–37. DOI:10.1016/j.cmet.2007.05.002. PMID: 17550778.

82. Choi S-S, Kim E-S, Jung J-E, et al. PPAR γ Antagonist Gleevec Improves Insulin Sensitivity and

Promotes the Browning of White Adipose Tissue. *Diabetes*. 2016;65(4):829–39. DOI:10.2337/db15-1382.

83. Fang S, Suh JM, Reilly SM, et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance. *Nat Med*. 2015;21(2):159–165. DOI:10.1038/nm.3760.

84. Jiang L, Zhang H, Xiao D, et al. Farnesoid X receptor (FXR): Structures and ligands. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2021;19:2148–2159. DOI:10.1016/j.csbj.2021.04.029.

85. Morón-Ros S, Uriarte I, Berasain C, et al. FGF15/19 is required for adipose tissue plasticity in response to thermogenic adaptations. *Mol Metab*. 2021;43:101113. DOI:10.1016/j.molmet.2020.101113.

86. Yin W, Rajvanshi PK, Rogers HM, et al. Erythropoietin regulates energy metabolism through EPO-EpoR-RUNX1 axis. *Nat Commun*. 2024;15(1):8114. DOI:10.1038/s41467-024-52352-z.

87. Kodo K, Sugimoto S, Nakajima H, et al. Erythropoietin (EPO) ameliorates obesity and glucose homeostasis by promoting thermogenesis and endocrine function of classical brown adipose tissue (BAT) in diet-induced obese mice. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173661. DOI:10.1371/journal.pone.0173661.

88. Zhang R, Chen L, Ge J-M, et al. Effect of EPO on PRDM16, FGF21 expression and STAT phosphorylation of brown adipose tissue in HFD mice. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2018;34(4):294–298. DOI:10.12047/j.cjap.5654.2018.068.

89. Lee J, Walter MF, Korach KS, Noguchi CT. Erythropoietin reduces fat mass in female mice lacking estrogen receptor alpha. *Mol Metab*. 2021;45:101142. DOI:10.1016/j.molmet.2020.101142.

90. Beiroa D, Imbernon M, Gallego R, et al. GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK. *Diabetes*. 2014;63(10):3346–58. DOI:10.2337/db14-0302.

91. Xu F, Lin B, Zheng X, et al. GLP-1 receptor agonist promotes brown remodelling in mouse white adipose tissue through SIRT1. *Diabetologia*. 2016;59(5):1059–1069. DOI:10.1007/s00125-016-3896-5.

92. Janssen LG, Nahon KJ, Bracké KF, et al. Twelve weeks of exenatide treatment increases [18F] fluorodeoxyglucose uptake by brown adipose tissue without affecting oxidative resting energy expenditure in nondiabetic males. *Metabolism*. 2020;106:154167. DOI:10.1016/j.metabol.2020.154167.

93. Stafeev M, Agareva S, Michurina A, et al. Semaglutide 6-months therapy of type 2 diabetes mellitus restores adipose progenitors potential to develop metabolically active adipocytes. *European Journal of Pharmacology*. 2024;970:176476. In Russian [Стафеев М., Агарева С., Мичурина А. и др. 6-месячная терапия сахарного диабета 2 типа семаглутидом восста-

навливает потенциал жировых предшественников для развития метаболически активных адипоцитов. *Европейский журнал фармакологии*. 2024;970:4–8]. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176476>

Информация об авторах:

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., заведующий НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тучина Таисия Павловна, врач-эндокринолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кононова Юлия Алексеевна, лаборант кафедры эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Засыпкин Герман Георгиевич, младший научный сотрудник НИЛ предиабета и метаболических нарушений НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Babenko Alina Yu., Doctor of Medical Sciences, Head of the Research Institute of Genetic Risks and Personalized Prevention of World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Tuchina Taisiia P., endocrinologist of Almazov National Medical Research Centre;

Kononova Yulia A., laboratory assistant of the Department of Endocrinology of Almazov National Medical Research Centre;

Zasyppkin German G., Junior Researcher, Research Laboratory of Prediabetes and Metabolic Disorders, Research Institute of Genetic Risks and Personalized Prevention of World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre.