

УДК 591.128.4

## ДВУХУРОВНЕВАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ТЕРМОГЕНЕЗА ЖИРОВЫХ ТКАНЕЙ – МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ГИПОТЕЗА

© 2019 г. Е. И. Елсукова

*Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева, Красноярск, Россия*  
*e-mail: elsukova@kspu.ru*

Поступила в редакцию 24.12.2018 г.

После доработки 28.01.2019 г.

Принята к публикации 22.03.2019 г.

Предложена гипотеза о двухуровневой организации термогенеза жировых тканей млекопитающих, основой которой служат известные данные о морфологической и молекулярной гетерогенности термогенных адипоцитов. Первый уровень включает скопления типичного бурого жира и бежевые адипоциты подкожного депо белого жира и является частью функциональной системы терморегуляции. Первый уровень контролируется гипоталамическими центрами теплопродукции, участвуя в поддержании температуры тела в относительно широком диапазоне значений. Второй уровень представлен висцеральными бежевыми адипоцитами с относительно низкой суммарной мощностью теплообразования, обеспечивающими локальную настройку температурных оптимумов для процессов клеточного обновления. Его регуляция осуществляется преимущественно местными ауто- и паракринными механизмами.

*Ключевые слова:* термогенез, температурный гомеостаз, разобщающий белок UCP1, бурая жировая ткань, подкожные и висцеральные бежевые адипоциты

**DOI:** 10.1134/S0044452919050073

### ВВЕДЕНИЕ

Регулируемое теплообразование в скелетных мышцах и бурой жировой ткани является важным механизмом поддержания температурного гомеостаза у млекопитающих [1, 2]. Источником тепла в адипоцитах бурой жировой ткани является разобщение окислительного фосфорилирования и дыхания с помощью специфического разобщающего белка UCP1 внутренней мембраны митохондрий [3].

Исследования последних лет свидетельствуют о наличии белка UCP1 в митохондриях другой линии жировых клеток [4, 5]. Эти клетки, получившие название бежевых адипоцитов, диффузно рассеяны во всех жировых депо [4–6], а также коже [7, 8], стенке кровеносных сосудов и сердце [9], костном мозге [10], тимусе [11], молочной железе [12]. Судя по экспрессии в них кроме гена UCP1 также генов других участвующих в термогенезе белков, бежевые адипоциты потенциально способны усиливать термогенез в ответ на стимулы [4, 5, 13]. Однако низкое содержание этих клеток в тканях, сниженное в них самих по сравнению с бурыми адипоцитами количество митохондрий [5, 6], затрудняют оценку их термогенеза, выяснение механизмов его регуляции. Активация термогенеза в бежевых адипоцитах при адаптации животных к холоду от-

мечена только в единичных работах в подкожном жировом депо [14, 15]. В любом случае понятно, что они не могут быть физиологически значимыми для обеспечения температурного гомеостаза на уровне всего организма, поэтому обоснованно высказываются предположения о нетермогенных функциях UCP1 в этих клетках, в частности, о его участии в регуляции редокс-потенциала и защите адипоцитов от окислительного стресса [16, 17]. Однако данное предположение и имеющиеся другие [18] ставят больше вопросов, чем разъясняют ситуацию. Вследствие этого обращает внимание, что многие внутриклеточные процессы проявляют высокую чувствительность к флуктуациям температуры в физиологическом диапазоне [19–25]. Следовательно, не исключено, что относительно слабый термогенез бежевых адипоцитов может выполнять функцию тонкой, локальной настройки температуры именно в пределах этого диапазона.

В работе впервые рассматривается представление о двухуровневой организации факультативного UCP1-зависимого термогенеза, где адипоцитам бежевого типа отводится роль тонкой регуляции температуры на локальном органно-тканевом уровне.

## 1. ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ И ТКАНЕВЫХ ПРОЦЕССОВ К ИЗМЕНЕНИЮ ТЕМПЕРАТУРЫ В ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ДИАПАЗОНЕ

У высших позвоночных животных в процессе эволюции возникла система терморегуляции, включающая несколько типов терморепцепторов, центральный интегратор сенсорной информации в преоптической зоне гипоталамуса и центры управления эффекторами [1, 2]. Система терморегуляции обеспечивает поддержание температуры в пределах, требуемых для проявления базовой функциональной активности клеток. При этом ширина нормального температурного диапазона изменяется в направлении от поверхности к центру тела. В коже и поверхностных мышцах нормальный температурный диапазон составляет несколько градусов. Так, у кролика температура кожи спины от поверхности к глубоким слоям изменяется от 33.5 до 38.0°C [1]. В условно выделяемом ядре тела, включающем внутренние органы, спинной и головной мозг, отмечены флуктуации температуры в диапазоне около 1°C [2]. Например, у человека и собак наружная поверхность миокарда теплее поверхности, обращенной к желудочкам, на 0.06–0.70°C [26]. Детальные исследования внутриорганного распределения температур выявили стабильные температурные градиенты между наружной и внутренней поверхностями сердца, между наружной поверхностью сердца и легкими [26, 27], между нижней полой веной и дугой аорты [28].

К настоящему времени накопилось множество данных, свидетельствующих о высокой чувствительности тканевых и внутриклеточных процессов к колебаниям температуры в пределах нормального температурного диапазона. Одно из первых наблюдений относится к пониженной эффективности гемопоэза в костях конечностей по сравнению с костями туловища, относящимися к ядру тела [19, 20]. Количество клоногенных стволовых клеток и гемопоэз в бедренной кости увеличивалось в течение всего лишь одной недели при содержании мышей в термонеutralных условиях [19]. Те же закономерности проявлялись при сравнении гемопоэза в хвостовых позвонках и позвонках других отделов позвоночника, причем после имплантации дистальных сегментов хвоста в брюшную полость в их позвонках наблюдался всплеск гемопоэза [20]. Прямое влияние температуры на процессы клеточной пролиферации и дифференцировки неоднократно подтверждено в экспериментах на клеточных культурах. В культуре костномозговых стволовых клеток снижение температуры с 37 до 35°C тормозило пролиферацию и индуцировало переход к процессам дифференцировки [21]. При таком же температурном переходе в первичной культуре угнеталась клеточная пролиферация туч-

ных клеток [22], хондроцитов [23]. Недавние исследования на культуре фибробластов продемонстрировали выраженные изменения экспрессии около двухсот генов в температурном диапазоне от 33 до 38°C [24]. Механизм температурозависимой генной экспрессии, в основе которого изменение эффективности сплайсинга первичного транскрипта, детально изучен для гена *Cirbp*, продукт которого белок CIRBP относится к белкам-модуляторам клеточной пролиферации. Обращает внимание, что значительная часть других температурозависимых генов также связаны с биосинтезом белка и клеточным делением [24]. Совокупность этих фактов, на наш взгляд, свидетельствует о том, что нормальное функционирование ростовых и репаративных процессов сохраняется только в узком температурном диапазоне. Следовательно, можно предполагать наличие механизма тонкой настройки температуры в отдельной части тела, органе, возможно, даже группе клеток. Термогенез диффузно распределенных, легко рекрутируемых ауто- и паракринным способом бежевых адипоцитов представляется подходящим кандидатом для решения этой задачи. В пользу этого предположения свидетельствуют и факты высокой температурной чувствительности экспрессии гена *UCP1* в культурах и установленных линиях белых и бежевых, но не бурых адипоцитов [25].

## 2. ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ТЕРМОГЕННАЯ МОЩНОСТЬ АДИПОЦИТОВ БЕЖЕВОГО ТИПА

Основываясь на результатах работы [29], в которой представлены показатели потребления  $O_2$  культурами бежевых адипоцитов, полученных из стромальных фракций некоторых жировых тканей человека, можно приблизительно оценить термогенные возможности этих клеток. Для  $2 \times 10^4$  эпикардальных адипоцитов скорость потребления кислорода при окислении пальмитата составляла  $1 \times 10^{-9}$  моль/мин, что соответствует  $4.4 \times 10^{-4}$  Дж. В пересчете на один адипоцит освобождаемая энергия составит соответственно  $2.2 \times 10^{-8}$  Дж. С учетом теплоемкостей животных тканей [30] такое количество тепла нагреет за минуту на 0.1°C  $5.8 \times 10^{-9}$  г крови или  $9.6 \times 10^{-8}$  г жировой ткани. Это количество жировой ткани, при плотности 9 г/л, будет примерно соответствовать трем адипоцитам со средним диаметром 40 мкм. Аналогичные вычисления для свежесыведенных флотирующих адипоцитов межлопаточного бурого жира мышей [14] дают близкие значения скоростей нагревания крови и тканей. Но основная задача бурого жира — поддержание температурного гомеостаза крови — решается объединением тепла многих бурых адипоцитов. Выход тепла от сконцентрированных в межлопаточном буром жире  $10^7$ – $10^8$  бурых адипо-

цитов [31] обеспечит нагревание за мин на  $0.1^{\circ}\text{C}$  0.06–0.58 мл крови. Это значение сопоставимо с приводимыми в литературе значениями минутного объема крови через межлопаточный бурый жир джунгарских хомячков (0.18 мл/мин при адаптации к  $23^{\circ}\text{C}$  и 0.61 мл/мин при адаптации к температурам от  $-2$  до  $12^{\circ}\text{C}$ ) [32]. Одиночный бежевый адипоцит, даже при равной с адипоцитом бурого жира мощности теплообразования, может обеспечить подогрев только ближайшего микроокружения. По сравнению с эпикардальными адипоцитами скорость потребления  $\text{O}_2$  была в 2 раза ниже у культур бежевых адипоцитов из сосудистой стенки и подкожного депо [29], в 5 раз ниже у культуры костномозговых бежевых адипоцитов [33].

Увеличение теплообразования может достигаться за счет увеличения термогенных мощностей отдельного адипоцита и за счет увеличения их количества в ткани. Более глубоко этот процесс, получивший в англоязычной литературе название “browning”, так как он сопровождается потемнением цветовой гаммы жировых тканей, изучен в подкожном жировом депо при холодовой адаптации животных [6, 14, 15].

### 3. СВОЙСТВА ОСНОВНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ БЕЖЕВЫХ АДИПОЦИТОВ

К типу бежевых адипоцитов мы относим все жировые клетки с экспрессией гена UCP1, определяемой по присутствию иммунореактивного белка UCP1 и/или его мРНК, кроме адипоцитов межлопаточной, заднешейной, переднешейной и подмышечной бурой жировой ткани. В ряде других работ ее также выделяют в типичный или классический бурый жир на основании комплекса функциональных, анатомо-морфологических, онтогенетических критериев, идентичного состава молекулярных маркеров [3, 13, 34]. Появляясь в одинаковые сроки пренатального онтогенеза, эти скопления бурой жировой ткани у мелких млекопитающих сохраняются в виде отдельных анатомических структур на протяжении всего последующего онтогенеза [34, 35]. Они связаны афферентными и эфферентными нервными путями со специализированными терморегуляторными центрами в дорсомедиальном гипоталамусе, что дополнительно указывает на их важную роль в защите от охлаждения наиболее открытых поверхностей тела и собираемой с них крови [36].

#### *3.1. Бежевые адипоциты подкожного жирового депо*

В самом крупном паховом скоплении подкожного жирового депо бежевые адипоциты появляются у лабораторных мышей на второй неделе после рождения, а пик их содержания, достигающий 30% от всех клеток пахового депо, приурочен к вы-

ходу детенышей из гнезда, т.е. к событию, сопровождающемуся временным ростом теплопотерь [35, 37]. Содержание белка UCP1 резко снижается к 3 мес после рождения, но при действии холода или бета3-адреноагонистов численность UCP1-позитивных клеток возрастает уже в течение первых суток за счет трансдифференцировки из предсуществующих белых адипоцитов [6, 37, 38]. Как и в буром жире, адренергическая стимуляция опосредована симпатическими нервами и бета3-адреноцепторами, так как процесс трансдифференцировки угнетается при хирургической денервации подкожного депо [39]. Со второй недели через бета1-адреноцепторы запускаются пролиферация и дифференцировка по бежевому пути имеющихся в ткани клеток предшественников [38]. Отмечено также прямое стимулирующее влияние низких температур на уровни мРНК UCP1 в культурах адипоцитов пахового и абдоминального депо и в паховом жире мышей без бета-адреноцепторов [25]. Предполагают, что небольшой, но статистически значимый прирост мРНК UCP1 в паховом депо при холодовых экспозициях запускается через активацию термочувствительных TRP каналов [25]. Суммарная термогенная мощность митохондрий адипоцитов пахового жира у адаптированных к холоду мышей составляет 10–30% от этого показателя в межлопаточном буром жире [15]. Нарушения функционирования программы термогенеза в паховом жире с помощью нокаута гена транскрипционного фактора PRDM16 проявляются небольшим, закономерным снижением респираторного ответа мышей на инъекции агониста бета3-адренорецептора [40]. Таким образом, холод-индуцированное теплообразование бежевых адипоцитов в самом крупном паховом скоплении подкожного жира представляет весомую добавку к термогенезу бурого жира и, вероятно, важно для подогрева вен, собирающих кровь из кожи и мышц нижних конечностей.

#### *3.2. Бежевые адипоциты абдоминального жирового депо*

Абдоминальное депо у лабораторных грызунов включает мезентериальное, ретроперитонеальное и окологонадное (околосеменниковое и околяичниковое) скопления жировой ткани. Экспрессия гена UCP1 в околосеменниковой и мезентериальной жировой ткани крайне низкая и при стандартных режимах холодовой адаптации животных ( $-4...+4^{\circ}\text{C}$ ) не всегда определяется даже на уровне мРНК [5, 13, 14, 41]. В приближенной к дорсальной поверхности тела ретроперитонеальной жировой ткани отмечено увеличение мРНК UCP1 при адаптации животных к  $+6^{\circ}\text{C}$  [6, 13]. Сообщалось также о повышенном содержании мРНК UCP1 в околяичниковом жире самок по сравнению с околосеменниковым жиром самцов мышей

[42]. Значительный рост не только мРНК, но и самого белка UCP1 регистрировался во всех скоплениях абдоминального депо при адаптации мышей к экстремально низким температурам от  $-10$  до  $-20^{\circ}\text{C}$  [41] или при введении агонистов бета3-адренорецепторов [37]. В отличие от подкожного депо процессы трансдифференцировки отсутствовали, бежевые адипоциты созревали из имеющихся в жировой ткани бипотентных клеток-предшественников [37]. Поскольку эти клеточные предшественники лишены бета3-адренорецепторов, стимулирующий эффект агонистов не был прямым [37]. Вызванная ими чрезмерная активация липолиза сопровождалась усиленной гибелью адипоцитов и увеличением в абдоминальном депо макрофагов. Предполагают, что секретируемые макрофагами цитокины стимулировали пролиферацию клеток-предшественников и их созревание по бежевому пути дифференцировки [5, 37]. Появление иммунореактивного белка UCP1 в абдоминальной жировой ткани наблюдали также при адаптации мышей к продолжительной 40% пищевой рестрикции [43] и к рациону с высоким содержанием масла семян дыни [44]. В обоих случаях в абдоминальном депо развивается интенсивный липолиз, поэтому бежевый адипогенез мог запускаться через механизмы, сходные с вышеописанным. При адаптации мышей к рациону, обогащенному маслом дыни, в ретроперитонеальном жире действительно увеличивалось содержание белков-маркеров апоптоза, происходило накопление макрофагов [44].

Таким образом, индуцированный разными способами бежевый адипогенез можно рассматривать как адаптивную реакцию на клеточную гибель, направленную на оптимизацию температурного режима для восстановления нормального содержания жировых клеток в абдоминальном депо. В связи с этим предположением представляет интерес обнаруженная нами у аутбредных мышей закономерность. В тех пробах абдоминального жира, в которых при вестерн-блоттинге регистрировался сигнал белка UCP1, содержание ДНК было выше по сравнению с пробами, где UCP1 отсутствовал [45]. Несоответствие между слабой интенсивностью сигнала UCP1 и 2–3-кратным увеличением ДНК исключало возможность увеличения клеток в пробах за счет только бежевых адипоцитов. Их присутствие, скорее, оказало положительный эффект, например, на процессы клеточной пролиферации.

### 3.3. Бежевые адипоциты сердца и крупных кровеносных сосудов

Другая группа бежевых адипоцитов представлена в жировой ткани, присутствующей в сердце и в стенке крупных артерий грудной и брюшной полостей [9]. У мышей мРНК UCP1 определяется в небольшом скоплении жировой ткани в эпикарде левого желудочка [13]. У человека мРНК и белок

UCP1 присутствуют в перикардиальном и эпикардиальном жире [9]. Следует отметить, что оцененный по скорости базального и разобщенного дыхания термогенный потенциал адипоцитов, дифференцированных *in vitro* из стромально-васкулярной фракции эпикардиальной жировой ткани, — один из самых высоких при сравнении с бежевными клетками из других источников [29]. Поскольку левая половина сердца соприкасается с пищеводом, можно предположить, что присутствие бежевых адипоцитов в эпикарде и перикарде повышает надежность температурного гомеостатирования сердца при обильном быстром потреблении холодной жидкости [46]. Непосредственно под эпикардом находится пул резидентных клеток-предшественников, за счет делений которых с низкой скоростью обновление кардиомицитов продолжается даже после завершения ростовых процессов [47]. Термогенез бежевых адипоцитов эпикарда может поддерживать оптимальный температурный режим для пролиферации этой популяции клеток.

Периваскулярные бежевые адипоциты покрывают крупные сосуды. В брюшной полости эти клетки имеют типичный фенотип, в грудной полости по морфологии и составу транскриптома они ближе к бурому типу, однако отсутствуют типичные для бурых адипоцитов транскрипты *Mufl* и *Zic1* [13, 48]. При холодовой адаптации мышей в периваскулярной жировой ткани обнаружен значительный рост мРНК UCP1 и регулирующих митохондриогенез факторов транскрипции *PGC-1 $\alpha$*  и *PGC-1 $\beta$*  [49]. Способность периваскулярных бежевых адипоцитов к термогенезу установлена в экспериментах *in vivo* с измерением температуры крови в сонной артерии в процессе острого охлаждения мышей [49]. У опытных мышей, теряющих периваскулярные бежевые адипоциты в результате нокаута гена фактора транскрипции *PPAR $\gamma$*  в клетках-предшественниках, температура крови снижалась быстрее, чем у контрольных животных, однако зарегистрировать эти различия удалось только после предварительного хирургического удаления межлопаточного бурого жира. Таким образом, суммарная термогенная мощность периваскулярных бежевых адипоцитов значительно ниже, чем в буром жире. Но термогенез этих клеток может быть значим для ближайшего клеточного микроокружения, в том числе для резидентных предшественников эндотелиоцитов, которые располагаются под наружной оболочкой сосудистой стенки [50]. Возможно, с этим обстоятельством связан тот факт, что потеря периваскулярных бежевых адипоцитов нарушает холод-индуцированную резистентность эндотелия к атеросклеротическим повреждениям, в то время как удаление межлопаточного бурого жира при сохранной периваскулярной жировой ткани не влияет на состояние эндотелия и атерогенез [49]. Введение мышам в течение 2 нед селективного бета3-антагониста привело к угнетению

экспрессии гена UCP1 в периваскулярной жировой ткани, параллельно с которым развивалось серьезное повреждение — диссекция стенки аорты, что свидетельствует о положительном влиянии периваскулярных бежевых адипоцитов на эндотелий [51].

#### 3.4. Бежевые адипоциты костного мозга и тимуса

Экспрессия гена UCP1 в костном мозге очень слабая, например, в большеберцовой кости содержание мРНК UCP1 в 5 раз ниже, чем в околосеменной жировой ткани [10]. При анализе этих данных важно учитывать, что бежевые адипоциты распределены в скелете неравномерно, повышенные уровни мРНК UCP1 и сам белок UCP1 определялись в красном костном мозге позвонков [52]. Присутствие бежевых адипоцитов в костном мозге является необходимым условием нормального роста и развития колоний кроветворных клеток при его трансплантации летально облученным животным [53]. В установленной линии плюрипотентных стволовых клеток человека бежевые адипоциты появляются при индукции гемопоэтической дифференцировки [52]. Костномозговые бежевые адипоциты, возможно, также необходимы для процессов роста и ремоделирования костных тканей. В частности, их массовое появление было одним из самых ранних событий при гетеротопической оссификации в мышце [54]. Белок UCP1 и его мРНК идентифицированы в тимусе [55], где также активно протекают процессы клеточной пролиферации и дифференцировки. Впоследствии тщательный иммуногистохимический анализ продемонстрировал присутствие белка UCP1 не в тимоцитах, а в окружающей тимус жировой ткани [11].

#### 3.5. Бежевые адипоциты молочных желез

Детальные исследования клеточных популяций молочных желез и их динамики у беременных, лактирующих и завершивших лактацию мышей показали легкость трансдифференцировок между адипоцитами белой, бежевой и бурой линий и миоэпителиальными клетками [56, 57]. Адипоциты с экспрессией гена UCP1 участвуют в маммогенезе не только в качестве предшественников клеток молочной железы. В период лактации не более 5% миоэпителиальных клеток связаны в своем происхождении с адипоцитами, экспрессирующими ген UCP1 [57], тем не менее, устранение этой клеточной популяции вызывало серьезные нарушения в формировании зрелой молочной железы у мышей Ucp1-DTR [57]. У этой трансгенной линии ген рецептора дифтерийного токсина экспрессируется под промотором гена UCP1, поэтому введение дифтерийного токсина приводит к направленному разрушению бежевых адипоцитов [57]. В постнатальном онтогенезе максимальные уровни мРНК

UCP1 в молочной железе достигаются в период интенсивного формирования в ней протоков у 3-недельных мышей [12]. В ряде экспериментальных и клинических исследований сообщалось также о значительном увеличении содержания транскриптов и белка UCP1 вблизи и в очагах опухолевого роста в молочной железе [58].

#### 3.6. Клетки кожи с экспрессией гена UCP1

Белок UCP1 обнаружен в кератиноцитах гранулярного слоя эпидермиса, клетках потовых и сальных желез, волосяных фолликулов [8]. В культуре кератиноцитов кожи человека синтеза белка UCP1 стимулируются норадреналином и ретиноевой кислотой и достигают максимума при достижении клетками зрелого состояния [8]. По результатам иммуногистохимического анализа наибольшее содержание белка UCP1, сопоставимое с его содержанием в буром жире, регистрируется в сальных железах хвоста мышей [7]. Термогенные свойства клеток кожи с экспрессией гена UCP1 остаются пока практически неизученными.

## 4. МОДЕЛЬ ДВУХУРОВНЕВОЙ ОРГАНИЗАЦИИ UCP1-ЗАВИСИМОГО ТЕРМОГЕНЕЗА

В результате проведенного анализа видно, что из всей совокупности бежевых адипоцитов клетки подкожного жирового депо выделяются своей относительной многочисленностью, быстрым рекрутированием при действии холодовых стимулов и вовлеченностью в этот процесс нервных симпатических механизмов, высокой суммарной термогенной активностью при холодовой адаптации [6, 13–15, 37]. На основании этих признаков они отнесены, как и типичный бурый жир, к системе терморегуляции. Также аргументами в пользу такого решения являются развитые нервные пути между центрами терморегуляции дорсомедиального гипоталамуса и подкожным паховым депо, а также термогенные реакции пахового жира на манипуляции с дорсомедиальным гипоталамусом [36].

Отталкиваясь от данных об относительной малочисленности бежевых адипоцитов в висцеральных жировых тканях и их суммарной низкой термогенной активности [13, 35, 37], а также от данных о высокой температурной чувствительности некоторых важных для клеточно-тканевого гомеостаза процессов [19–25], мы предположили, что низкоинтенсивный термогенез в этих клетках предназначен для тонкой локальной настройки параметров температурного гомеостаза в отдельных клеточных нишах. Режим медленного слабого (на доли градуса) локального подогрева, который снижает угрозу развития теплового стресса и индуцированного им апоптоза, представляется оптимальным для сосуществования в ткани/органе клеточ-

ных ниш с различающимися по температурным оптимумам процессами. С нашей гипотезой согласуются обнаруженные в литературе факты, указывающие 1) на локализацию бежевых адипоцитов вблизи молодых пролиферирующих клеток [47, 50, 52]; 2) на сопряженные изменения экспрессии гена UCP1 и других участвующих в термогенезе белков с процессами клеточного обновления в основном диффероне ткани [45, 49, 52, 53]. Эти связи становятся особенно гипертрофированными при патологических процессах с активацией клеточной пролиферации, таких как опухолевый рост [58], посттравматическая регенерация мышц [59], посттравматическая гетеротопическая оссификация [54]. Расширение популяции бежевых адипоцитов во всех этих случаях, на наш взгляд, может рассматриваться как адаптивный ответ на расширение обогреваемых ими клеточных ниш. В то же время при стандартных режимах холодовой адаптации благодаря росту термогенных резервов бурого жира, дополнительно рекрутируемым бежевым клеткам подкожного жирового депо температура ядра тела вряд ли существенно меняется, поэтому адаптивные изменения систем бежевых адипоцитов в ядре тела отсутствуют или незначительны. Особняком в этой подсистеме стоят клетки кожи, которые, судя по интенсивной экспрессии гена UCP1, обладают высокими термогенными мощностями [7, 8]. Однако в условиях значительных как вертикальных, так и горизонтальных температурных градиентов, терморегуляторной вазоконстрикции, термогенез в этих клетках, вероятно, поддерживает их собственную жизнеспособность.

Таким образом, UCP1-зависимый термогенез млекопитающих представляет сложную систему, состоящую не менее чем из двух подсистем, решающих разные задачи. Первая, обеспечивающая грубую настройку температурного гомеостаза, относится к функциональной системе терморегуляции и включает два компартмента: сохраняющийся на протяжении всей жизни для срочных ответов на холодовые стимулы, наращивающий термогенные мощности при холодовой адаптации типичный бурый жир и бежевые адипоциты подкожного жирового депо, мобилизуемые при недостаточности термогенных мощностей бурого жира. Вторая подсистема обеспечивает локальную тонкую настройку температурных оптимумов для пластических процессов в тканях и представлена диффузно распределенными висцеральными и костномозговыми бежевыми адипоцитами, UCP1-экспрессирующими клетками кожи.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипотеза о факультативном UCP1-зависимом термогенезе, включающем две функционально разные подсистемы, объясняет широкое представительство термогенных бежевых клеток в разных

тканях и органах. Для выяснения возможной роли бежевых адипоцитов в процессах клеточно-тканевого гомеостаза требуются динамические исследования с регистрацией и сопоставлением экспрессии гена UCP1, внутриорганных флуктуаций температуры и процессов тканевого ремоделирования. Наибольшую методическую сложность представляет измерение в структурах ядра тела небольших температурных градиентов, поэтому перспективными моделями могут быть некоторые патологические процессы, сопровождающиеся массовым появлением бежевых адипоцитов [54, 58, 59]. Исследования роли этих клеток в механизмах нормальной репаративной или патологической регенерации тканей после крупных травм, в патогенезе опухолевого роста, безусловно, кроме фундаментального значения имеют важный практический аспект. Особый интерес представляет выяснение природы сигналов, запускающих рост популяций бежевых адипоцитов, вовлечение конкретных цитокинов, катехоламинов макрофагального происхождения, присутствующих на адипоцитах термочувствительных ионных каналов. Наконец, открытие не всегда обнаруживающей связь с температурными стимулами экспрессии гена UCP1 в тканях представителей класса рыб, в “архетипичной” жировой ткани сумчатых млекопитающих [60], привлекают внимание к вопросу об эволюционных взаимоотношениях термогенных клеток разных типов.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает глубокую признательность д.б.н., профессору Сибирского федерального университета Л.Н. Медведеву за обсуждение материалов, представленных в статье.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа финансировалась из госбюджета, дополнительные источники финансирования не привлекались.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит результатов каких-либо исследований с участием животных или людей в качестве объектов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ivanov K.P.* The development of the concepts of homeothermy and thermoregulation. *J. Therm. Biol.* 31: 24–29. 2006.
2. *Morrison S., Nakamura K.* Central neural pathways for thermoregulation. *Front. Biosci.* 16: 74–104. 2011.
3. *Cannon B., Nedergaard J.* Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol. Rev.* 84: 277–359. 2004.

4. Wu J., Boström P., Sparks L., Ye L., Choi J., Giang A.-H., Khandekar M., Virtanen K., Nuutila P., Schaadt G., Huang K., Tu H., Lichtenbelt W., Hoels J., Enerbak S., Schrauwen P., Spiegelman B.M. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 150: 366–376. 2012.
5. Wang B., Seale P. Control of brown and beige fat development. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 17: 691–702. 2016.
6. Barbatelli G., Murano I., Madsen L., Hao Q., Jimenez M., Kristiansen K., Giacobino J., De Matteis R., Cinti S. The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 298: E1244–E1253. 2010.
7. Miller C., Yu P., Ambati S., McKinney E., Avra T., Baile C., Meagher R. UCP1 in sebaceous glands corresponds with increased antioxidant potential and not brown adipose tissue function. *Exp. Dermatol.* 25: 563–565. 2016.
8. Mori S., Yoshizuka N., Takizawa M., Takema Y., Murase T., Tokimitsu I., Saito M. Expression of uncoupling proteins in human skin and skin-derived cells. *Journal of investigative dermatology*. 128: 1894–1900. 2008.
9. Aldiss P., Davies G., Woods R., Budge H., Sacks H., Symonds M. Browning the cardiac and peri-vascular adipose tissues to modulate cardiovascular risk. *Int. J. Cardiol.* 228: 265–274. 2017.
10. Krings A., Rahman S., Huang S., Lu Y., Czernik P., Lecka-Czernik B. Bone marrow fat has brown adipose tissue characteristics, which are attenuated with aging and diabetes. *Bone*. 50: 546–552. 2012.
11. Frontini A., Rousset S., Cassard-Doulcier A., Zingaretti C., Ricquier D., Cinti S. Thymus uncoupling protein 1 is exclusive to typical brown adipocytes and is not found in thymocytes. *J Histochem Cytochem.* 55: 183–189. 2007.
12. Gouon-Evans V., Pollard J. Unexpected deposition of brown fat in mammary gland during postnatal development. *Mol. Endocrinol.* 16: 2618–2627. 2002.
13. De Jong J., Larsson O., Cannon B., Nedergaard J. A stringent validation of mouse adipose tissue identity markers. *Am. J. Physiol.* 308: E1085–E1105. 2015.
14. Okamatsu-Ogura Y., Fukano K., Tsubota A., Uozumi A., Terao A., Kimura K., Saito M. Thermogenic ability of uncoupling protein in beige adipocytes in mice. *PLoS One*. 8. doi: . 2013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084229>
15. Shabalina I.G., Petrovic N., De Jong J.M., Kalinovich A.V., Cannon B., Nedergaard J. UCP1 in Brite/Beige adipose tissue mitochondria is functionally thermogenic. *Cell Reports*. 5: 1196–1203. 2013.
16. Carriere A., Jeanson Y., Berger-Møller S., Andre M., Chenouard V., Arnaud E., Barreau C., Walyner R., Galinier A., Wdziekonski B., Villageois P., Louche K., Collas P., Moro C., Dani C., Villarroya F., Casteilla L. Browning of white adipose cells by intermediate metabolites: an adaptive mechanism to alleviate redox pressure. *Diabetes*. V. 63. P. 3253–3265. 2014.
17. Keipert S., Jastroch M. Brite/beige fat and UCP1 – is it thermogenesis? *Biochim. Biophys. Acta*. 1837: 1075–1082. 2014.
18. Medvedev L.N., Elsukova E.I. Can thermogenic adipocytes protect from obesity. *J. Physiol. Biochem.* 71: 847–853. 2015.
19. Byfield J., Klisak I., Bennett L. Thermal marrow expansion: effect of temperature on bone marrow distribution. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 10: 875–883. 1984.
20. Huggins C., Blocksom B.H. Changes in outlying bone marrow accompanying a local increase of temperature within physiological limits. *J Exp Med.* 64: 253–274. 1936.
21. Yoon H.-H., Han M.-J., Park J.-K., Lee J.-H., Seo Y.-K. Effect of low temperature on Schwann-like cell differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells. *Tissue engineering and regenerative medicine*. 12: 259–267. 2015.
22. Wang R., Yin X., Zhang H., Wang J., Chen L., Chen J., Han X., Xiang Z., Li D. Effects of a moderately lower temperature on the proliferation and degranulation of rat mast cells. *Journal of immunology research*. 2016. doi.org/. 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/8439594>
23. Serrat M.A., King D., Lovejoy C.O. Temperature regulates limb length in homeotherms by directly modulating cartilage growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 105: P. 19348–19353. 2008.
24. Gotic I., Omidi S., Fleury-Olela F., Molina N., Naef F., Schibler U. Temperature regulates splicing efficiency of the cold-inducible RNA-binding protein gene *Cirbp*. *Genes Dev*. 30: 2005–2017. 2016.
25. Ye L., Wu J., Cohen P., Kazak L., Khandekar M., Jedrychowski M., Zeng X., Gydi S., Spiegelman B. Fat cells directly sense temperature to activate thermogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 110: 12480–12485. 2013.
26. Reynolds E., Yu P. Transmyocardial temperature gradient in dog and man: relation to the polarity of the T wave of the electrocardiogram. *Circ. Res.* 15: 11–19. 1964.
27. Ten Velden G., Elzinga G., Westerhof N. Left ventricular energetics. Heat loss and temperature distribution of canine myocardium. *Circ. Res.* 50: 63–73. 1982.
28. Дымникова Л.П., Хорева Е.В., Куликова О.В. Перенос тепла кровью в венозных сосудах кролика в различных температурных условиях. *Физиол. Журн. им. И.М. Сеченова*. 78 (1): 72–79. 1992. [Дымникова Л.П., Хорева Е.В., Куликова О.В. Heat transfer by the blood in the venous vessels of the rabbit under different temperature conditions. *Russ. J. Physiol.* 78 (1): 72–79. 1992 (in Russ)]
29. Chechi K., Voisine P., Mathieu P., Laplante M., Bonnet S., Picard F., Joubert P., Richard D. Functional characterization of the Ucp1-associated oxidative phenotype of human epicardial adipose tissue. *Scientific Reports*. 7. 2017. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15501-7>
30. Giering K., Lamprecht I., Minet O. Specific heat capacities of human and animal tissues. *Proceedings of SPIE*. 2624: 188–197. 1996.
31. Nedergaard J., Lindberg O. The brown fat cell. *Int. Rev. Cytol.* 74: 187–286. 1982.
32. Puchalski W., Buckler H., Heldmaier G., Langefeld M. Organ blood flow and brown adipose tissue oxygen consumption during noradrenaline-induced nonshivering thermogenesis in the djungarian hamster. *J. Exp. Zool.* 242: 263–271. 1987.

33. Velickovic K., Leija H., Bloor I., Law J., Sacks H., Symonds M., Sottile V. Low temperature exposure induces browning of bone marrow stem cell derived adipocytes *in vitro*. *Scientific Reports*. 8. 2018. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23267-9>
34. Mo Q., Salley J., Roshan T., Baer L., May F., Jaehnig E., Leczig A., Guo X., Tong Q., Nuotio-Antar A., Shamsi F., Tseng Y., Stanford K., Chen M. Identification and characterization of a supraclavicular brown adipose tissue in mice. *JCI Insight*. 2. 2017. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.93166>
35. Chabowska-Kita A., Kozak L. The critical period for brown adipocyte development: genetic and environmental influences. *Obesity (Silver Spring)*. 24: 283–290. 2016.
36. Bartness T.J., Ryu V. Neural control of white, beige and brown adipocytes. *International Journal of Obesity Supplements*. 5: S35–S39. 2015.
37. Ramseyer V., Granneman J. Adrenergic regulation of cellular plasticity in brown, beige/brite and white adipose tissues. *Adipocyte*. 5: 119–129. 2016.
38. Jiang Y., Berry D., Graff J. Distinct cellular and molecular mechanisms for b3 adrenergic receptor-induced beige adipocyte formation. *Elife*. 6. 2017. <https://doi.org/10.7554/eLife.30329>
39. Contreras G., Lee Y., Mitillo E., Granneman J. Inducible brown adipocytes in subcutaneous inguinal white fat: the role of continuous sympathetic stimulation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 307: E793–E799. 2014.
40. Cohen P., Levy J., Zhang Y., Frontini A., Kolodin D., Svensson K., Lo J., Zeng X., Ye L., Khandekar M., Wu J., Gunawardana C., Banks A., Camporez J., Jurczak M., Kajimura S., Piston D., Mathis D., Cinti S., Shulman G., Seale P., Spiegelman B. Ablation of PRDM16 and beige adipose causes metabolic dysfunction and subcutaneous to visceral fat switch. *Cell*. 156: 304–316. 2014.
41. Yang X., Sui W., Zhang M., Dong M., Lim S., Seki T., Guo Z., Fischer C., Lu H., Zhang C., Yang J., Zhang M., Wang Y., Cao C., Gao Y., Zhao X., Sun M., Sun Y., Zhuang R., Samani N., Zhang Y., Cao Y. Switching harmful visceral fat to beneficial energy combustion improves metabolic dysfunctions. *JCI Insight*. 2. 2017. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.89044>
42. Wang H., Willershöuser M., Karlas A., Gorpas D., Reber J., Ntziachristos V., Maurer S., Fromme T., Li Y., Klingenspor M. A dual Ucp1 reporter mouse model for imaging and quantitation of brown and brite fat requirement. *Mol. Metab.* doi: . 2018. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.11.009>
43. Мизонова О.В., Елсукова Е.И., Медведев Л.Н. Энергообмен и биохимические особенности жировых тканей мышей линии ICR в условиях продолжительного ограничения питания. *БЭБиМ*. 155 (6): 706–709. 2013. [Mizonova O.V., Elskova E.I., Medvedev L.N. Energy metabolism and biochemical features of adipose tissues in ICR mice after long-term calorie-restricted diet. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 155 (6): 706–709. 2013 (in Russ)].
44. Hsieh C., Chen G., Chen P., Wu T., Chao P. Altered white adipose tissue protein profile in C57BL/6J mice displaying delipidation, inflammatory, and browning characteristics after bitter melon seed oil treatment. *PLoS One*. 8 (9): e72917. doi: . 2013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072917>
45. Елсукова Е.И., Медведев Л.Н., Мизонова О.В. Физиологические особенности окологонадного жира, содержащего разобщающий белок UCP1, у мышей линии ICR. *БЭБиМ*. 161 (3): 321–324. 2016. [Elsukova E.I., Medvedev L.N., Mizonova O.V. Physiological Features of Perigonadal Adipose Tissue Containing Uncoupling Protein UCP1 in ICR Mice. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 161 (3): 321–324. 2016 (in Russ)].
46. Lugovskaya N., Winson D. Paroxysmal atrial fibrillation and brain freeze: a case of recurrent co-incident precipitation from a frozen beverage. *Am. J. Case Rep.* 17: 23–26. 2016.
47. Van Wijk B., Gunst Q., Moormn A., Van Den Hoff M. Cardiac regeneration from activated epicardium. *PLoS One*. 7. 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044692>
48. Tran K., Fitzgibbons T., Min S., DeSouza T., Corvera S. Distinct adipocyte progenitor cells are associated with regional phenotypes of perivascular aortic fat in mice. *Mol. Metab.* 9: 199–206. 2018.
49. Chang L., Villacorta L., Li R., Hamblin M., Xu W., Dou C., Zhang J., Wu J., Zeng R., Chen Y. Loss of perivascular adipose tissue on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma deletion in smooth muscle cells impairs intravascular thermoregulation and enhances atherosclerosis. *Circulation*. 126: 1067–1078. 2012.
50. Zengin E., Chalajour F., Gehling U. M., Ito W., Treede H., Lauke H., Weil J., Reichenspurner H., Kilic N., Ergun S. Vascular wall resident progenitor cells: a source for postnatal vasculogenesis. *Development*. 133: 1543–1551. 2006.
51. Sheng L., Ruan C-Ch., Ma Y., Chen D., Kong L., Zhu D., Gao P. Beta3 adrenergic receptor is involved in vascular injury in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive mice. *FEBS Letters*. 590: 769–778. 2016.
52. Nishio M., Yoneshiro T., Nakahara M., Suzuki S., Saeki K., Hasegawa M., Kawai Y., Akutsu H., Umezawa A., Yasuda K., Tobe K., Yuo A., Kubota K., Saito M., Saeki K. Production of functional classical brown adipocytes from human pluripotent stem cells using specific hemopoietin cocktail without gene transfer. *Cell Metab.* 16: 394–406. 2012.
53. Dexter T., Allen T., Lajtha L. Conditions controlling the proliferation of haemopoietic stem cells *in vitro*. *J. Cell. Physiol.* 91: 335–344. 1977.
54. Olmsted-Davis E., Gannon F., Ozen M., Ittmann M., Guggala Z., Hipp J., Moran K., Fouletier-Dilling C., Schumara-Martin S., Lindsey R., Heggeness M., Brenner M., Davis A. Hypoxic adipocytes pattern early heterotopic bone formation. *Am. J. Pathol.* 170: 620–632. 2007.
55. Carroll A., Haines L., Pearson T., Fallon P., Walsh C., Brennan C., Breen E., Porter R. Identification of a functioning mitochondrial uncoupling protein 1 in thymus. *J. Biol. Chem.* 280: 15534–15543. 2005.

56. *Giordano A., Perugini J., Kristensen D., Sartini L., Frontini A., Kajimura S., Kristiansen K., Cinti S.* Mammary alveolar epithelial cells convert to brown adipocytes in post-lactating mice. *J. Cell Physiol.* 232: 2923–2928. 2017.
57. *Li L., Li B., Li M., Niu C., Wang G., Li T., Krol E., Jin W., Speakman J.* Brown adipocytes can display a mammary basal myoepithelial cell phenotype *in vivo*. *Mol. Metab.* 6: 1198–1211. 2017.
58. *Singh R., Parveen M., Basgen J., Fazel S., Meshesha M., Thames E., Moore B., Martínez L., Howard C., Vergnes L., Reue K., Pervin S.* Increased expression of beige/brown adipose markers from host and breast cancer cells influence xenograft formation in mice. *Mol. Cancer Res.* 14: 78–92. 2016.
59. *Yin H., Pasut A., Soleimani V.D., Bentzinger C.F., Antoun G., Thorn S., Seale P., Fernando P., Van Ijcken W., Grosveld F., Dekemp R., Boushel R., Harper M., Rudnicki M.A.* MicroRNA-133 controls brown adipose tissue determination in skeletal muscle satellite cells by targeting Prdm16. *Cell Metab.* 17: 210–224. 2013.
60. *Jastroch M., Oelkrug R., Keipert S.* Insights into brown adipose tissue evolution and function from non-model organisms. *J. Exp. Biol.* 221: 2018. <https://doi.org/10.1242/jeb.169425>

## Two-Level Organization of Thermogenesis in Adipose Tissue: A Morphofunctional Hypothesis

E. I. Elsukova

*Krasnoyarsk State Pedagogical University named after V.P. Astafiev, Krasnoyarsk, Russia*  
*e-mail: elsukova@kspu.ru*

A new hypothesis based on the data on structural and molecular heterogeneity of thermogenic adipocytes suggests that regulated thermogenesis in mammalian adipose tissues involves two structural-functional levels. The first level comprises typical brown fat and beige adipocytes of subcutaneous white fat depots. Being a part of the functional thermoregulatory system, this level of heat production is controlled by the relevant hypothalamic centers. The second level is represented by visceral beige adipocytes with a relatively low total thermogenic capacity, which provide a fine local adjustment of temperature optima for cell renewal processes. This level is regulated mainly by the local auto- and paracrine mechanisms.

**Keywords:** thermogenesis, temperature homeostasis, uncoupling protein 1, brown adipose tissue, subcutaneous and visceral beige adipocytes