

УДК 616-092

## Жировая ткань в гомеостазе

Пальцын А.А.<sup>1,2</sup>, Свиридкина Н.Б.<sup>1</sup>, Аракелов С.Э.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

<sup>2</sup> Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов». 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

<sup>4</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №13 Департамента здравоохранения города Москвы». 115280, Москва, ул. Велозаводская, д. 1/1

Сегодня биология клеток жировой ткани – адипоцитов – «передний край» метаболомики с глобальной социальной значимостью. Нарушение жирового обмена – самая распространенная патология современного человечества. Уже много лет преимущественным проявлением данного нарушения является избыточное содержание жира в теле, неудобное, затрудняющее движения и осложняющееся многими болезнями. С течением лет эта губительная тенденция нарастает. Жир – приспособление эволюции для обеспечения энергией физической и интеллектуальной работы, абсолютно необходимое для такой работы, сделался главным патогенным фактором наиболее распространенных незаразных болезней. В статье рассматриваются некоторые механизмы этого явления и возможные способы противодействия ему. Можно надеяться, что обнаруженная медицинскими исследованиями последних лет высокая пластичность жировой ткани (как оказалось, управляемая) будет способствовать успеху этого направления (решения проблемы ожирения).

**Ключевые слова:** белый жир; бурый жир; бежевые адипоциты; адипокины.

**Для цитирования:** Пальцын А.А., Свиридкина Н.Б., Аракелов С.Э. Жировая ткань в гомеостазе. *Патогенез*. 2021; 19(4): 80-88.

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2021.04.80-88

**Для корреспонденции:** Пальцын Александр Александрович, e-mail: lrrp@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 14.08.2021

## Adipose tissue in homeostasis

Paltsyn A.A.<sup>1,2</sup>, Sviridkina N.B.<sup>1</sup>, Arakelov S.E.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya St. 8, Moscow 125315, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, Barrikadnaya St. 2/1, Moscow 123995, Russian Federation

<sup>3</sup> Russian University of People's Friendship, Miklukho-Maklaya St. 6, Moscow 117198, Russian Federation

<sup>4</sup> Municipal Clinical Hospital #13, Velozavodskaya St. 1/1, Moscow 115280, Russian Federation

Today, biology of adipose tissue cells, adipocytes, is the "forward line" of metabolomics and has a global social significance. Disordered fat metabolism is the most common pathology of modern mankind. For many years the predominant manifestation of this disorder has been excessive content of fat in the body, which is uncomfortable, movement-hampering, and complicated by many diseases. Over the years, this destructive trend has been growing. Fat is a critically important, evolutionarily adaptive source of energy for physical and intellectual activities. However, it become a major pathogenic factor of most common noninfectious diseases. The article discusses some mechanisms of this phenomenon and possible countermeasures. Hopefully, the high plasticity of adipose tissue (that has been found controllable) discovered by recent studies will contribute to success of this endeavor.

**Key words:** white fat; brown fat; beige adipocytes; adipokines.

**For citation:** Paltsyn A.A., Sviridkina N.B., Arakelov S.E. [Adipose tissue in homeostasis]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2021; 19(4): 80-88. (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2021.04.80-88

**For correspondence:** Paltsyn Alexander Alexandrovich, e-mail: lrrp@mail.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

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

**Received:** 14.08.2021

Нарушение жирового обмена — самая распространенная патология современного человечества. Уже много лет на нашей планете преимущественным проявлением нарушения является избыточное содержание жира в теле, неудобное, связывающее движения и осложняющееся многими болезнями. Принято различать две степени избыточности, рассчитываемой по показателю индекс массы тела (ИМТ) — отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ). Величину 25–30 называют избыточным весом, а величину выше 30 — ожирением. Социальная и медицинская значимость проблемы лишь частично выражается следующими цифрами ВОЗ, относящимися к 2016 году: тогда 39% населения планеты старше 18 лет жили с избыточным весом; 340 миллионов детей и подростков 5–19 лет были тяжелее нормы [1]. Судя по тому, что с 1975 до 2016 год число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем втрое, не приходится надеяться, на благоприятное изменение тенденции после 2016 года.

Однако даже эти очень грустные данные не выражают всей мрачности проблемы ожирения. Кроме самих по себе видимых неудобств, она существенно ухудшает течение и исходы возрастных, сердечно-сосудистых, онкологических, эндокринологических, желудочно-кишечных, костно-мышечных заболеваний. Часто бывает их причиной. Судьба проблемы ожирения — одна из частных бед цивилизации. Прогресс цивилизации увеличивает противоречие между условиями жизни, создаваемыми человечеством, и законами природы и, в конечном счете, губит всё создаваемое людьми вместе с создателями.

Гримасы цивилизации имеют и противоположный, и тоже медицински значимый облик. По данным ООН [2], в 2020 году в мире голодали 88 млн людей. Одновременно с этим были выброшены (гнить, загрязнять почву, воду и атмосферу) 931 млн тонн продовольствия (17% произведенной миром еды).

Жир — наиболее энергоемкий биологический материал. Его создание и накопление выработано эволюцией как способ компенсации постоянно возникающих значительных расходов энергии. Но цивилизация, сохранив за человеком и даже преумножив пути и способы накопления энергии избыточным питанием, усилила их вредное для здоровья действие изобретением способов перегрузки расхода энергии с мышечного движения людей на расход энергии сжигаемых углеводов и движущихся рек. В существенной мере снизила для человечества в целом значение сохраняющих здоровье и жизнь больших физических нагрузок.

В этой статье мы рассмотрим, как в таких условиях медицинскими действиями, не способными изменить направление развития цивилизации, всё-таки можно существенно изменить — улучшить — здоровье многих людей.

У млекопитающих описывают три типа адипоцитов, различающихся происхождением и функциональными характеристиками: белые, бурые и бежевые. Различна и морфология клеток. Белые — это «мешочки» с жиром. У них прижатое к клеточной мембране ядро, с очень малым числом близ ядра расположенных митохондрий, остальное пространство — единая заполненная жиром полость. Их суть — хранение и выдача энергии, самостоятельно расходовать её белые адипоциты не способны — митохондрий мало. Эволюцией им предписано снабжать энергоносителем — жирными кислотами другие клетки организма, но жировые клетки также секретируют адипокины и в связи с этим участвуют в метаболических регуляциях и метаболических расстройствах. Сказанное характеризует паренхиму жировой ткани, содержащую, конечно, и строму: пре-адипоциты, фибробласты, клетки сосудов, иммунные клетки. Такова структура белого жира у тучных людей, склонных к проявлению патологий, обусловленных избытком жира. В жире худощавых, даже белом, бывает увеличено содержание (до 5–15% общего числа) стромальных клеток с иммуносупрессивными свойствами, M2-макрофагов, осуществляющих клиренс мертвых адипоцитов, ингибирующих пролиферацию адипогениторов, секретирующих противовоспалительные цитокины: IL-4, IL-10, IL-13 [3].

Наиболее значительные массивы белого жира расположены под кожей и в брюшной полости (висцеральный жир). Последнего у женщин 5–8%, а у мужчин 10–20%. Мы все постоянно наблюдаем у мужчин эту неэстетичную и неприятную особенность телосложения. Висцеральный жир не только портит фигуру, но отличается большей метаболической активностью, резистентностью к инсулину, вероятностью развития метаболического синдрома и диабета 2-го типа. Остальной белый жир у обоих полов рассредоточен малыми порциями по всему телу [3].

Белый жир составляет основную массу содержащегося в теле человека жира. Эволюция «разумна» — он наиболее энергоемкий и может дольше обеспечивать энергией работающие мышцы, мозг и другие органы. В то же время эволюция «не предусмотрела» порочности человека, а именно жадности и лени (тоже не лишены приспособительного значения, но в нашем контексте — вредных). Сегодня, в условиях разрушения природной среды и погружения человека в цивилизованную среду, эти пороки заставляют людей потреблять излишние объемы пищи, есть пищу, перенасыщенную калориями, но недостаточную по набору необходимых для здоровья компонентов, мало двигаться и как результат накапливать в теле избыточные объемы белого жира под кожей или, что хуже, в брюшной полости. Великолепное, доведенное, на первый взгляд, до совершенства приспособление к меняющимся условиям жизни, спасающее жизнь в адекватных природных обстоятель-

ствах, — запасание в организме жира, в обстоятельствах современной цивилизации сделалось причиной многих самых распространенных болезней.

Воплощение избытка белого жира в болезни осуществляется не физическим фактором — его массой, а нарушениями метаболизма. Они развиваются в значительной степени потому, что белый жир не только энергоноситель — триглицерид, но и эндокринная ткань. Более того, если иметь в виду весь жир тела, — часто крупнейший эндокринный орган человека, оказывающий важное влияние на многие физиологические и патологические процессы на протяжении всей жизни.

Слова: «часто крупнейший» в предыдущем предложении требуют обсуждения. Другие железы тела имеют вполне постоянный размер, если меняющийся в течение жизни, то незначительно. Однако, есть железа, которая у здорового и со здоровым образом жизни человека больше жира — мышцы, вся мускулатура тела. Сегодня невозможно удержать в памяти и вместить в текст статьи длинный список всех её гормонов — миокинов. И этот список будет пополняться. В течение жизни мускулатура проходит один цикл развития с максимумом в 20–25 лет и, в дальнейшем стабильно нарастающей атрофией-саркопенией до смерти. Стабильно — в том смысле, что саркопению можно замедлить, но нельзя остановить. В норме динамика концентраций миокинов отражает динамику мышечной массы и нагрузку. Миокины, в большинстве случаев, оказывают положительное влияние на физиологические процессы. Человек создан трудом и для труда. Поэтому физические нагрузки профилактически и лечебно действуют при множестве болезней, практически всех современных бед человечества [4].

Масса железы «жир» может меняться значительно (в разы), даже превосходить массу железы «мышцы» с соответствующими изменениями эндокринной функции. И, за исключением глубокой старости, независимо от возраста.

Жировая ткань играет жизненно важную роль в способности организма воспринимать изменения окружающей среды, адаптироваться к ним. Жир регулирует сам себя и взаимодействует с другими органами секрецией адипокинов, в том числе с проинфламаторными свойствами [5]. Наиболее обсуждаемые из них: лептин (первое вещество, названное адипокином), програнулин, адипонектин, апелин, оментин, резистин, IL-6, TNF- $\alpha$ . Список претендентов на эту роль уже в 2012 году содержал более 600 названий [6]. Адипокины связывают жировую ткань с иммунной, нервной и другими системами организма. На структуру и функцию жировой ткани, эти факторы влияют различно, нередко противоположно. Так, адипонектин действует противовоспалительно, усиливает утилизацию глюкозы и окисление жирных кислот в печени. Защищает от гипергликемии, инсулинорезистентности и атеросклероза, модулирует чувствительность к инсулину и гомеостаз глюкозы. Чем выше уровень адипонектина в крови, тем ниже риск развития

сахарного диабета 2 типа. Адипонектин повышает чувствительность организма к инсулину и направляет молекулы глюкозы и жира из кровяного потока в область подкожного жира. Это важно, поскольку избыток глюкозы и жира в крови — предшественник диабета и других метаболических болезней. Очевидно, что нехватка адипонектина связана с диабетом 2 типа и сердечными болезнями, вызываемыми ожирением. А нередкие случаи хорошего здоровья у людей с умеренно избыточным весом обеспечиваются наряду с другими факторами и высоким содержанием адипонектина.

Содержание лептина в крови пропорционально степени развития белой жировой ткани и возрастает с увеличением жирового депо [7]. Лептин — гормон насыщения, подавляет аппетит. Природа не приветствует слишком малое или слишком большое количество этого вещества. Многие иммунные клетки имеют рецепторы лептина. Благодаря им небольшой избыток массы тела может защитить человека от гибели из-за тех самых болезней, которые вызываются большим избытком. Грелин — гормон, который синтезируется в желудке, и заставляет человека ощущать голод увеличением своего содержания. Его, противоположное лептину (чувство насыщения при повышении концентрации) влияние, считается главным регулятором аппетита. Недостаток сна сочетается с низким уровнем лептина и высоким — грелина: комбинацией, которая усиливает голод, снижает насыщение и ведет к ожирению. Объём пищи заставляет желудок растягиваться, а это сигнал для снижения уровня грелина и понижения чувства голода.

Нарушение нормального соотношения концентраций адипокинов способствует болезням тучных: метаболическому синдрому, диабету [8], хроническому системному воспалению, синдрому поликистоза яичников [9] ревматоидному артриту [10], остеоартриту [11] и многим другим, указанным выше, «болезням цивилизации». При умеренном содержании жира концентрация упомянутых адипокинов снижается, но остается достаточной для поддержания нормального тонуса иммунной системы. Принято называть белые адипоциты самыми вредными после раковых, клетками организма. Однако адипоциты, даже только белые, слишком многолики и сложны, чтобы соответствовать столь узкому определению. Не говоря уже о том, что не при исчезновении, а лишь в большом снижении количества «самых вредных» клеток человек умирает.

Расширение исследовательского интереса к жиру природы «награждает» сведениями о его влиянии на объекты и процессы, на первый взгляд не связанные с жиром. Например, при ожирении повышается уровень фосфорилированных белков, ассоциированных с киназой mTOR в кератиноцитах и фибробластах кожи [12].

Почему полезное и даже необходимое для здоровья умеренное содержание белого жира, увеличиваясь в объёме, становится причиной многих тяжёлых и нередко смертельных болезней?

Одна из причин заключается в том, что масса жира возрастает не только увеличением числа клеток, но и увеличением их размера. В большой клетке затруднены внутриклеточные связи и увеличивается вероятность её гибели. Рост содержания в ткани погибших клеток включает и усиливает воспалительную реакцию. Адипоциты отвечают на неё секрецией провоспалительных адипокинов: TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 и других из присутствующего им огромного набора. С цитокинами-адипокинами приходят и включаются в события иммунные клетки, нарушается нормальное соотношение концентраций адипокинов и клеток. Создается всё необходимое и достаточное для аутоиммунного процесса любой тяжести, обусловленного «всего лишь» повышенным объемом белого жира [3].

### **Другие жиры: бурый, бежевый, периваскулярный**

В отличие от белых, бежевые и бурые адипоциты содержат множество митохондрий, много изолированных друг от друга «капель» жира и обладают способностью «сжигать» энергию — превращать энергию химических связей жира в тепло. Люди нормального веса (ИМТ < 25) в холодной среде (ниже 16°C) тратят энергии существенно больше ( $p = 0,007$ ), чем люди с избыточным (ИМТ > 25) весом [13]. Энерготратой нетолстые люди предотвращают увеличение концентрации глюкозы, жирных кислот, инсулинорезистентность и ожирение с остальными его бедами. Толстяки не мерзнут, но, в свете сказанного, завидовать этому не стоит.

Более тёмный вид бежевых и бурых адипоцитов сравнительно с белыми создается обилием в них содержащих темноокрашенное железо митохондрий. Митохондрий в бурых адипоцитах больше не только сравнительно с белыми и бежевыми адипоцитами, но и со всеми другими клетками организма. Бурые адипоциты, оказывается, самые большие «труженики» в нашем теле!

Выраженность всех перечисленных свойств нарастает в бурой клетке сравнительно с бежевой. Высокоспециализированная структура белых адипоцитов не лишает их способности к существенным структурным и, конечно, функциональным изменениям. Они могут трансдифференцироваться в бежевые и далее в бурые при действии физических нагрузок и холода. Феномен, известный как «поджаривание» белого жира. На микроскопическом уровне «поджаривание» выражается находками отдельных бежевых адипоцитов в белом жире. Кроме трансдифференцировки из белых, бежевые адипоциты могут появляться *de novo* из прогениторов местной ткани [14]. Прямой и обратный переход «белые адипоциты — бежевые адипоциты» убедительно выражает пластичность жировой ткани. «Потемнение» жира свидетельствует об улучшении здоровья [15].

Мышцы (кроме основной работы сокращение-расслабление, сопровождающейся выделением тепла) могут увеличивать продукцию тепла специфическим — фи-

зическим, только мышцам свойственным способом — дрожанием. Бежевые и бурые адипоциты тепло продуцируют исключительно химическим способом. Процесс генерации тепла конкурирует с окислительным фосфорилированием. Поэтому наиболее популярный белок из осуществляющих в митохондриях разобщение фосфорилирования и термообразования UCP1 называется и разобщающим, и термогенином. Он в бежевом и буром жире содержится в большом количестве, расположен на внутренних митохондриальных мембранах и придаёт митохондриям бурого жира особые качества, не свойственные митохондриям других тканей. Вместо продукции АТФ они продуцируют тепло. В присутствии свободных жирных кислот термогенин позволяет протонам поступать из межмембранного пространства непосредственно в матрикс митохондрии без прохождения протонов через АТФ-синтазу. Энергия протонов идёт на образование тепла. Считается, что термогенин является симпортером (переносчиком двух объектов) протонов и свободных жирных кислот, но конкретный механизм его действия, как пишут авторы [16] остается неясным. Известно, что термогенин ингибирует АТФ, АДФ и ГТФ [17]. Избыточное потребление пищи (неблагоприятное для здоровья по влиянию на белый жир) в бурых адипоцитах активирует благоприятный и защитный термогенез [18]. В отличие от белых адипоцитов, в бурых адипоцитах свободные жирные кислоты не увеличивают массы жира, связываясь с себе подобными, и не высвобождаются в кровь, а быстро метаболизируются в клетке, что сопровождается повышенным потреблением кислорода и продукцией тепла.

Печально и, в то же время, выразительно (как доведенное до крайности) предстаёт значение и механизм влияния на организм бурого жира в популярной, но написанной врачом книге [19]. Девочка в 6 месяцев и в 3 года при обильном и полноценном питании имела одинаковый вес — 6 фунтов. После года разнообразных исследований метаболизма в университетской клинике биопсии жировой ткани позволили разгадать загадку: необычно высокое содержание в её теле бурого жира. Девочка вскоре умерла.

Помимо UCP1 много молекул участвуют в дифференцировке белого жира в бурый — «поджаривании». В частности, вездесущий PGC1- $\alpha$  (Peroxisome proliferator-activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha). Интересен в этом отношении миокин иризин — гормон, продуцируемый работающими мышцами, эволюционно древний (100% идентичный у мыши и человека), индуцирующий Ucp1 mRNA и другие гены бурого жира, усиливающий экспрессию в мышцах BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), способствующий своим влиянием на жир профилактике и терапии движением многочисленных бед ожирения [20].

Следует отметить, что активация термогенеза не только вызывает потерю веса, но также оказывает положительное влияние на другие неблагоприятные метаболические изменения, такие как резистентность

к инсулину и лептину, стеатоз печени, гиперлипидемия, гипергликемия, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, вероятно, из-за способности термогенных адипоцитов поглощать липиды и глюкозу из кровотока [21].

В последние годы появляются сообщения, что периваскулярная жировая ткань отличается от остального жира и неодинакова на сосудах разной локализации. По клеточным характеристикам она бывает похожей, но не идентичной белой, бежевой и бурой. Эта область «липидоведения» пока лишь возникает, но уже интересна амбициями своим вазорегуляторным действием влиять на развитие атеросклероза [22]. Способствующие сокращению/расслаблению стенки сосуда влияния периваскулярной жировой ткани расширяют её механическую, опорную роль, до роли аутокринного/паракринного/эндокринного регулирующего механизма гомеостаза сердечно-сосудистой системы [23].

### Способы и методы воздействия на жировую ткань

Бактериальный эндотоксин – постоянный компонент кишечника человека. Поэтому он проникает и циркулирует в низких концентрациях в крови всех здоровых людей. Однако повышенная концентрация эндотоксина неблагоприятно влияет на функцию всех участвующих в поддержании гомеостаза глюкозы и липидов органов, и, конечно, на жировую ткань. Увеличение доли грамотрицательной микробиоты, повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника и потребление диеты с высоким содержанием жира увеличивают содержание липополисахаридов в плазме, что формирует местные воспалительные сигналы, которые могут ещё больше нарушить барьер кишечника и способствовать транслокации бактерий через него. Однако даже у мышей, содержащихся на пище с высоким процентом жиров, но получавших бутират с пищей в течение 12 недель, повышалась экспрессия UCP1 и PGC1 $\alpha$ , улучшалась митохондриальная функция и биоэнергия бурой жировой ткани [24].

Для профилактики образования и уменьшения объема уже образовавшейся жировой ткани, в качестве пребиотиков рекомендуются непастеризуемые в верхней части кишечника пищевые волокна, способствующие размножению в нижней части кишечника продуцентов короткоцепочечных жирных кислот: ацетата, бутирата, пропионата. Такими бактериями-пробиотиками являются: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus* [24]. Важность питания, благоприятного для пробиотиков, основана на том, что реально наши биологические характеристики (здоровье) определяются не геномом, а мета-геномом – комплексом собственных генов с генами нашей и, прежде всего, кишечной микробиоты [25].

Локальное повышение температуры в бурой жировой ткани приводит к нагреванию омывающей её крови, которая распространяет тепло на весь организм. Сосу-

дистая сеть в коричневом жире многократно «гуще», чем в белом. В отличие от сосудистых сетей в других тканях, в ней, кроме общих задач циркуляции, акцентирована роль теплообмена. Поэтому обильные митохондриями и UCP1 бежевые а, тем более, бурые адипоциты, интенсивно омываемые кровью, эффективно тратят энергию содержащегося в них жира на теплообразование – снижая тучность и связанные с ней метаболические расстройства, в том числе, инсулинорезистентность. Несовершенство терморегуляции новорожденных млекопитающих (в частности, большая величина отношения поверхность/объем, большая голова, малая мускулатура, неспособность дрожать, недостаток подкожного жира и волосяного покрова, неспособность двигаться к теплу и вообще неподвижность, несовершенство сосудистой реакции на температуру) природа компенсирует высоким содержанием у них бурого жира – до 5% веса тела. Содержание бурого жира у взрослых ещё недавно вызывало сомнения и считалось малым и непостоянным. Сегодня присутствие значительных депо бурого жира у взрослых людей доказано методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Достижения в технологии секвенирования РНК предоставили признаки существования множества подтипов адипоцитов, определяемых не только по морфологии, но и по клеточному происхождению и изменениям при метаболическом стрессе. В качестве примера структурно-функционального различия адипоцитов, называемых исследователями одинаково – бурыми, цитируем статью [26]. Авторы нашли методами 3D профилирования и ДНК-секвенирования одиночных клеток в «бурой», как ими обозначено, ткани мышей две субпопуляции адипоцитов, отличающихся термогенной активностью. Субпопуляция с низкой активностью имела существенно меньшую экспрессию UCP1 и адипонектина, меньшее содержание митохондрий, меньшее число, но большую величину липидных капель, высокую скорость поглощения жирных кислот. Авторы предполагают, что, найдя способ превращения низкотермогенных коричневых адипоцитов в популяцию высокотермогенных клеток, можно значительно усилить термогенез коричневой жировой ткани – как потенциал для лечения ожирения и диабета. Активацией термогенеза объясняют также профилактическое и лечебное действие при ожирении фитонутриентов: граната, гинкго билоба, расторопши молочной, соевых бобов, ресвератрола [21].

Старение изменяет морфологию и функцию бурой жировой ткани, снижает экспрессию UCP1 и термогенную способность [26, 27].

В физиологических и патофизиологических исследованиях последних лет нередко обнаруживают, что положительное влияние изучаемого фактора осуществляется действием на бурый жир. Например, при диабете у крыс прием мелатонина в течение 6 недель увеличивал содержание бурого жира, митохондрий, активность цитрат-синтазы, повышал до нормы сниженный ранее термогенный ответ на холод, экспрессию UCP1, экс-

прессию гуанозиндифосфата [28]. Подобные результаты описаны в отношении иризина, FGF21, ресвератрола, катехинов зеленого чая, капсиноидов, берберина [29].

Следует указать, что мелатонин не рядовой пункт вышеприведенного перечисления — он особый, многосторонний и очень влиятельный участник проблемы жира. Мелатонин — мощный скавенджер свободных радикалов, в том числе синглетного кислорода, гидроксила, пероксильных радикалов, перекиси водорода, оксида азота и пероксинитрита. Причём, нейтрализует он их таким образом, что промежуточные соединения в ходе нейтрализации также оказываются сильными антиоксидантами. Молекулы обычных антиоксидантов могут нейтрализовать одну РФК (реактивная форма кислорода), молекула мелатонина способна нейтрализовать 10 РФК [30]. Кроме циркуляции, липофильный мелатонин может распространяться по телу путем пассивной диффузии, проникать через плазматическую и митохондриальную мембраны. Более 15 мелатонин-таргетных белков, связываясь с ним могут модулировать внутриклеточные процессы [31]. Ночные подъёмы уровня мелатонина благотворны многими действиями, в том числе снижением концентраций инсулина и лептина. Восстанавливая инсулин-чувствительность, мелатонин способствует снижению веса при метаболическом синдроме [32].

Интересен результат первого или, по крайней мере, одного из первых исследований влияния приемов мелатонина (3 мг в день в течение 3 месяцев) у мелатонин-дефицитных людей с удаленным хирургически или радиотерапевтически эпифизом [33]. Методом МРТ у всех пациентов обнаружено увеличение объёма и активности бурого жира, улучшились показатели общего холестерина и триглицеридов крови. Существенных изменений веса тела, содержания жира в печени, холестерина высокой и низкой плотности не отмечено. У всех пациентов снижалась (статистически недостоверно) инсулинорезистентность.

Мелатонин не только вызывает образование новых бурых адипоцитов, но и повышает их метаболическую активность у млекопитающих. Стимуляция метаболизма у людей увеличением срока пребывания в темноте способна снизить степень ожирения [34]. Опубликованы результаты клинического исследования, убеждающие в способности мелатонина снизить вес, инсулинорезистентность, проявления стресса, воспалений и, конечно, улучшить сон при метаболическом синдроме [35]. Испанские исследователи [36] доказали, что введениями мелатонина можно превращать белую жировую ткань в бежевую и бурую. У крыс, принимающих с водой мелатонин 10 мг/кг/день (доза большая, людям такой обычно не назначают) в течение 6 недель, увеличивалось содержание в паховой области бежевой/бурой жировой ткани (как по цвету ткани, так и по структуре адипоцитов), увеличивалась в этой зоне температура на  $1,36 \pm 0,02^\circ\text{C}$ , ускорялась реакция на холод. В экспериментах из жира паховой области увеличивалось со-

держание UCP1, приблизительно в два раза ( $p < 0,01$ ), и PGC1- $\alpha$  на 25% ( $p < 0,05$ ).

Ещё одним каналом благотворного влияния мелатонина при высокожировой диете может быть перепрограммирование кишечной микробиоты, стимулирующее размножение продуцентов уксусной кислоты *Bacteroides* и *Alistipes*. Опубликовано описание таким образом выразившегося улучшения мелатонином липидного обмена у мышей, получавших диету с высоким содержанием жира [37]

В литературе многократно обсуждалось и можно считать вполне доказанным благотворное влияние на здоровье адекватной микробиоты вообще и, в частности — продуцентов короткоцепочечных жирных кислот (Short-Chain Fatty Acids — SCFA) — ацетата, пропионата и бутирата. Нередко словом бутират обозначаются все SCFA. Они биологически наиболее значимый конечный продукт микробной ферментации пищевых волокон и источник энергии для эпителия толстой кишки. Богатая пищевыми волокнами пища обогащает кишечник бутиратом [38]. Происходят и другие благотворные изменения здоровья: снижается концентрация глюкозы в крови, масса тела, концентрация липополисахаридов, воспалительных цитокинов. Для нашей темы особое значение имеет тот факт, что эти благотворные изменения сочетаются (или являются следствием?) со стимуляцией термогенеза в буром жире и увеличением численности бежевых адипоцитов и UCP1-положительных клеток под кожей и в паховой области [39].

Температура среды влияет на кишечную микробиоту и без посредничества пищи — напрямую. Так, продолжительное пребывание на холоде ( $6^\circ\text{C}$ ) мышей C57BL6 без изменения диеты увеличивает содержание у них *Firmicutes* сравнительно с *Bacteroidetes* от 18,6% (при комнатной температуре) до 60,5%. Трансплантация микробиоты от такой «закаленной» мыши вызывает у реципиента побурение белой жировой ткани и увеличение инсулин-чувствительности [40].

Структура жировой ткани существенно изменяется длительным перееданием, меняется тип, размер и количество адипоцитов, той или иной морфологии, тип и количество иммунных клеток, а также строение внеклеточного матрикса. В конечном итоге, эти события предрасполагают к метаболической дисфункции, наблюдаемой при ожирении [15]. Поскольку вышеперечисленные методы борьбы с ожирением требуют затрат времени, сил и терпения, современная коммерческая медицина предлагает и более легкие пути.

Несколько слов о популярном сегодня способе устранения избыточного веса — бариатрической хирургии. Основа её стратегии — уменьшение зоны пищеварительного тракта, задействованной в переваривании. Этот прием сравнительно быстро (за 1–2 года) и на длительный срок, часто на всю жизнь, избавляет человека от ожирения. Сообщений о хороших результатах много. И, всё-таки, сопоставляя сложность регуляции физиологических процессов с грубостью морфо-

логических изменений, при любом из множества вариантов операции, трудно надеяться на беспроблемную дальнейшую жизнь пациента. Хирургия осуществляется ножом, но на фоне современных знаний о физиологии пищеварения, выглядит топорной.

### Заключение

Сегодня в науку пришло осознание факта, что жир не менее важный орган энергетического гомеостаза, чем, например, мускулатура. Бурый жир, по сути, выполняет функцию печени: потребляет калории – производит тепло. В этом контексте есть достаточные основания говорить, что создавшийся на Земле курс развития цивилизации повышает значение бурого жира. Гиперкалорийность современной пищи через белый жир убивает людей, а через бурый – греет, профилактирует и лечит. И, что не менее важно, калории, «ушедшие» в бурый жир, уже не навредят человеку в белом жире.

Мировоззренческие, политические, экономические, технологические, медицинские вызовы современного мира определяют состояние и дальнейшее развитие проблемы жира. Скажем о медицинских. Полученные к настоящему моменту знания определили её центральное положение в регуляции энергозапасания, энергораспределения и энергозатрат во всех проявлениях жизни и на всех её уровнях, от молекулярного до организменного. Установлено, что липиды не только энергоносители (топливо), но и стабилизаторы температурного режима в организме, регуляторы (через адипокины) метаболических связей между органами. Жир оказался не только объектом, но и главным регулятором ожирения. Адекватная функция жировой ткани снижает вероятность развития ожирения, предотвращает и устраняет избыточное ожирение и связанные с ним инсулинорезистентность, болезни сердца и сосудов, диабет, депрессию и рак.

Сегодня биология адипоцита – «передний фронт» метаболизма с глобальной социальной значимостью. Можно надеяться, что обнаруженная медицинскими исследованиями последних лет высокая пластичность жировой ткани (как оказалось, управляемая) будет способствовать успеху этого направления.

### Список литературы

1. *Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень, июнь 2021 г.* Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> Дата обращения: 07.07.2021
2. *ООН: люди выбрасывают почти миллиард тонн еды в год.* Режим доступа: <https://rtvi.com/news/pishchevye-otkhody/> Дата обращения: 07.07.2021
3. Taylor E.B. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. *Clin. Sci.* (Lond). 2021; 135(6): 731-752. DOI: 10.1042/CS20200895
4. Pedersen B.K., Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2015; 25 Suppl 3: 1-72. DOI: 10.1111/sms.12581
5. Mancuso P. The role of adipokines in chronic inflammation. *Immunotargets Ther.* 2016; 5, 47-56. DOI: 10.2147/ITT.S73223
6. Lehr S., Hartwig S., Sell H. Adipokines: a treasure trove for the dis-

- covery of biomarkers for metabolic disorders. *Proteomics Clin. Appl.* 2012; 6(1-2): 91-101. DOI: 10.1002/prca.201100052
7. Павлов Ч.С., Кузнецова У.А., Шульпекова Ю.О., Семенистая М.Ч. Неалкогольная жировая болезнь печени. *Патогенез.* 2018; 16(2): 4-11. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.02.4-11
  8. Reinehr T., Roth C.L. Inflammation markers in type 2 diabetes and the metabolic syndrome in the pediatric population. *Curr. Diab. Rep.* 2018; 18(12): 131. DOI: 10.1007/s11892-018-1110-5
  9. Игумнов И.А., Шарифулин Э.М., Бельнская Л.В., Лазарева Л.М., Аталян А.В., Вильсон Н.И., Сутурина Л.В. Хроническое системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома, ассоциированного с гиперандрогенизмом. *Патогенез.* 2020; 18(3): 12-18. DOI: 10.25557/2310-0435.2020.03.12-18
  10. Carrion M., Frommer K.W., Perez-Garcia S., Muller-Ladner U., Gomariz R P., Neumann E. The adipokine network in rheumatic joint diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(17): 4091. DOI: 10.3390/ijms20174091
  11. Tu C., He J., Wu B., Wang W., Li Z. An extensive review regarding the adipokines in the pathogenesis and progression of osteoarthritis. *Cytokine.* 2021; 113: 1-12. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.06.019
  12. Морозов С.Г., Копасов А.Е. Киназа mTOR и ассоциированные с ней белки в клетках кожи, выделенных при абдоминопластике у пациенток с нормальной массой тела и ожирением. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(3): 40-46. DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.40-46
  13. van Marken Lichtenbelt W.D., Vanhommerig J.W., Smulders N.M., Drossaerts J.M.A.F.L., Kemerink G.J., Bouvy N.D., Schrauwen P., Teule G.J.J. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(15): 1500-1508. DOI: 10.1056/NEJMoa0808718
  14. Cheng L., Wang J., Dai H., Duan Y., An Y., Shi L., Lv Y., Li H., Wang C., Ma Q., Li Y., Li P., Du H., Zhao B. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Adipocyte.* 2021; 10(1): 48-65. DOI: 10.1080/21623945.2020.1870060
  15. Cinti S. The adipose organ at a glance. *Dis. Model. Mech.* 2012; 5(5): 588-594. DOI: 10.1242/dmm.009662
  16. Fedorenko A., Lishko P., Kirichok Y. Mechanism of Fatty-Acid-Dependent UCP1 Uncoupling in Brown Fat Mitochondria. *Cell.* 2012; 151(2): 400-413. DOI: 10.1016/j.cell.2012.09.010
  17. Azzu V., Brand M.D. The on/off switches of the mitochondrial uncoupling proteins. *Trends Biochem. Sci.* 2010; 35(5): 298-307. DOI: 10.1016/j.tibs.2009.11.001
  18. Zhao R.-Z., Jiang S., Zhang L., Yu Z.-B. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling. *Int. J. Mol. Med.* 2019; 44(1): 3-15. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4188
  19. Тара С. *Правильный жир.* Москва: Бомбора, 2021. 320 с.
  20. Rodríguez A., Catalán V., Ramírez B., Unamuno X., Portincasa P., Gómez-Ambrosi J., Frühbeck G., Becerril S. Impact of adipokines and myokines on fat browning. *J. Physiol. Biochem.* 2020; 76(2): 227-240. DOI: 10.1007/s13105-020-00736-2
  21. Reguero M., Gómez de Cedrón M., Wagner S., Reglero G., Quintela J.C., Ramírez de Molina A. Precision Nutrition to Activate Thermogenesis as a Complementary Approach to Target Obesity and Associated-Metabolic-Disorders. *Cancers (Basel).* 2021; 13(4): 866. DOI: 10.3390/cancers13040866
  22. Hildebrand S., Stümer J., Pfeifer A. PVAT and Its Relation to Brown, Beige, and White Adipose Tissue in Development and Function. *Front. Physiol.* 2018; 9: 70. DOI: 10.3389/fphys.2018.00070
  23. Cheng C.K., Bakar H.A., Gollasch M., Huang Y. Perivascular Adipose Tissue: the Sixth Man of the Cardiovascular System. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2018; 32(5): 481-502. DOI: 10.1007/s10557-018-6820-z
  24. Cerdó T., García-Santos J.A., Bermúdez M.G., Campoy C. The Role of Probiotics and Prebiotics in the Prevention and Treatment of Obesity. *Nutrients.* 2019; 11(3): 635. DOI: 10.3390/nu11030635
  25. De Clercq N.C., Groen A.K., Romijn J.A., Nieuwdorp M. Gut Microbiota in Obesity and Undernutrition. *Adv. Nutr.* 2016; 7:1080-1089. DOI: 10.3945/an.116.012914
  26. Song A., Dai W., Jang M.J., Medrano L., Li Z., Zhao H., Shao M., Tan J., Li A., Ning T., Miller M.M., Armstrong B., Huss J.M., Zhu Y., Liu Y., Gradinaru V., Wu X., Jiang L., Scherer P.E., Wang Q.A. Low- and high-thermogenic brown adipocyte subpopulations coexist in murine adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2020; 130(1): 247-257. DOI: 10.1172/JCI129167
  27. Guenantin A.C., Samuelson I., Bahri M., Vidal-Puig A. Brown and beige fat: From molecules to physiology and pathophysiology. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Biol. Lipids.* 2019; 1864(1): 37-50.

- DOI: 10.1016/j.bbali.2018.05.013
28. Vazquez G.F., Reiter R.J., Agil A. Melatonin increases brown adipose tissue mass and function in Zucker diabetic fatty rats: implications for obesity control. *J. Pineal Res.* 2018; 64(4): e12472. DOI: 10.1111/jpi.12472
  29. Xu Z., You W., Liu J., Wang Y., Shan T. Elucidating the Regulatory Role of Melatonin in Brown, White, and Beige Adipocytes. *Adv. Nutr.* 2020; 11(2): 447-460. DOI: 10.1093/advances/nmz070
  30. Reiter R.J., Mayo J.C., Tan D.X., Sainz R.M., Alatorre-Jimenez M., Qin L. Melatonin as an antioxidant: Under promises but over delivers. *J. Pineal Res.* 2016; 61(3): 253-278. DOI: 10.1111/jpi.1236
  31. Liu L., Labani N., Cecon E., Jockers R. Melatonin Target Proteins: Too Many or Not Enough? *Front. Endocrinol.* 2019; 10: 791. DOI: 10.3389/fendo.2019.00791
  32. Kopustinskiene D.M., Bernatoniene J. Molecular Mechanisms of Melatonin-Mediated Cell Protection and Signaling in Health and Disease. *Pharmaceutics.* 2021; 13(2): 129. DOI: 10.3390/pharmaceutics13020129
  33. Halpern B., Mancini M.C., Bueno C., Barcelos I.P., de Melo M.E., Lima M.S., Carneiro C.G., Sapienza M.T., Buchpiguel C.A., do Amaral F.G., Cipolla-Neto J. Melatonin Increases Brown Adipose Tissue Volume and Activity in Patients with Melatonin Deficiency: A Proof-of-Concept Study. *Diabetes.* 2019; 68(5): 947-952. DOI: 10.2337/db18-0956
  34. Tan D.-X., Manchester L.C., Fuentes-Broto L., Paredes S.D., Reiter R.J. Significance and application of melatonin in the regulation of brown adipose tissue metabolism: Relation to human obesity. *Obes. Rev.* 2011; 12(3): 167-188. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2010.00756.x
  35. Cardinali D.P., Vigo D.E. Melatonin, mitochondria, and the metabolic syndrome. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017; 74(21): 3941-3954. DOI: 10.1007/s00018-017-2611-0
  36. Jiménez-Aranda A., Fernández-Vázquez G., Campos D., Tassi M., Velasco-Perez L., Tan D.-X., Reiter R.J., Agil A. Melatonin induces browning of inguinal white adipose tissue in Zucker diabetic fatty rats. *J. Pineal Res.* 2013; 55(4): 416-423. DOI: 10.1111/jpi.12089
  37. Yin J., Li Y., Han H., Chen S., Gao J., Liu G., Wu X., Deng J., Yu Q., Huang X., Fang R., Li T., Reiter R.J., Zhang D., Zhu C., Zhu G., Ren W., Yin Y. Melatonin reprogramming of gut microbiota improves lipid dysmetabolism in high-fat diet-fed mice. *J. Pineal Res.* 2018; 65(4): e12524. DOI: 10.1111/jpi.12524
  38. Xiao H., Kang S. The Role of the Gut Microbiome in Energy Balance with a Focus on the Gut-Adipose Tissue Axis. *Front. Genet.* 2020; 11: 297. DOI: 10.3389/fgene.2020.00297
  39. Li B., Li L., Li M., Lam S.M., Wang G., Wu Y., Zhang H., Niu C., Zhang X., Liu X., Hambly C., Jin W., Shui G., Speakman J.R. Microbiota depletion impairs thermogenesis of brown adipose tissue and browning of white adipose tissue. *Cell Rep.* 2019; 26: 2720-2737. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.02.015
  40. Chevalier C., Stojanović O., Colin D. J., Suarez-Zamorano N., Tarallo V., Veyrat-Durebex C., Rigo D., Fabbiano S., Stevanović A., Hagemann S., Montet X., Seimille Y., Zamboni N., Hapfelmeier S., Trajkovski M. Gut microbiota orchestrates energy homeostasis during cold. *Cell.* 2015; 163: 1360-1374. DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.004
  8. Reinehr T., Roth C.L. Inflammation markers in type 2 diabetes and the metabolic syndrome in the pediatric population. *Curr. Diab. Rep.* 2018; 18(12): 131. DOI: 10.1007/s11892-018-1110-5
  9. Igumnov I.A., Sharifulin E.M., Belenkaia L.V., Lazareva L.M., Atalyan A.V., Vilson N.I., Suturina L.V. [Chronic systemic inflammation in pathways of metabolic syndrome associated with hyperandrogenism (review)]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2020; 18(3): 12-18. DOI: 10.25557/2310-0435.2020.03.12-18 (in Russian)
  10. Carrion M., Frommer K.W., Perez-Garcia S., Muller-Ladner U., Gomariz R.P., Neumann E. The adipokine network in rheumatic joint diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(17): 4091. DOI: 10.3390/ijms20174091
  11. Tu C., He J., Wu B., Wang W., Li Z. An extensive review regarding the adipokines in the pathogenesis and progression of osteoarthritis. *Cytokine.* 2019; 113: 1-12. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.06.019
  12. Morozov S.G., Kopasov A.E. [The mTOR kinase and its associated proteins in skin cells isolated during abdominoplasty in patients with normal body weight and obesity after abdominoplasty]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological Physiology and Experimental Therapy]*. 2020; 64(3): 40-46. DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.40-46 (in Russian)
  13. van Marken Lichtenbelt W.D., Vanhommel J.W., Smulders N.M., Drossaerts J.M.A.F.L., Kemerink G.J., Bouvy N.D., Schrauwen P., Teule G.J.J. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(15): 1500-1508. DOI: 10.1056/NEJMoa0808718
  14. Cheng L., Wang J., Dai H., Duan Y., An Y., Shi L., Lv Y., Li H., Wang C., Ma Q., Li Y., Li P., Du H., Zhao B. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Adipocyte.* 2021; 10(1): 48-65. DOI: 10.1080/21623945.2020.1870060
  15. Cinti S. The adipose organ at a glance. *Dis. Model. Mech.* 2012; 5(5): 588-594. DOI: 10.1242/dmm.009662
  16. Fedorenko A., Lishko P., Kirichok Y. Mechanism of Fatty-Acid-Dependent UCP1 Uncoupling in Brown Fat Mitochondria. *Cell.* 2012; 151(2): 400-413. DOI: 10.1016/j.cell.2012.09.010
  17. Azzu V., Brand M.D. The on/off switches of the mitochondrial uncoupling proteins. *Trends Biochem. Sci.* 2010; 35(5): 298-307. DOI: 10.1016/j.tibs.2009.11.001
  18. Zhao R.-Z., Jiang S., Zhang L., Yu Z.-B. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling. *Int. J. Mol. Med.* 2019; 44(1): 3-15. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4188
  19. Tara S. [The Secret Life of Fat]. Moscow: Bombora, 2021. 320 p. (in Russian)
  20. Rodríguez A., Catalán V., Ramírez B., Unamuno X., Portincasa P., Gómez-Ambrosi J., Frühbeck G., Becerril S. Impact of adipokines and myokines on fat browning. *J. Physiol. Biochem.* 2020; 76(2): 227-240. DOI: 10.1007/s13105-020-00736-2
  21. Reguero M., Gómez de Cedrón M., Wagner S., Reglero G., Quintela J.C., Ramírez de Molina A. Precision Nutrition to Activate Thermogenesis as a Complementary Approach to Target Obesity and Associated-Metabolic-Disorders. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(4): 866. DOI: 10.3390/cancers13040866
  22. Hildebrand S., Stümer J., Pfeifer A. PVAT and Its Relation to Brown, Beige, and White Adipose Tissue in Development and Function. *Front. Physiol.* 2018; 9: 70. DOI: 10.3389/fphys.2018.00070
  23. Cheng C.K., Bakar H.A., Gollasch M., Huang Y. Perivascular Adipose Tissue: the Sixth Man of the Cardiovascular System. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2018; 32(5): 481-502. DOI: 10.1007/s10557-018-6820-z
  24. Cerdó T., García-Santos J.A., Bermúdez M.G., Campoy C. The Role of Probiotics and Prebiotics in the Prevention and Treatment of Obesity. *Nutrients.* 2019; 11(3): 635. DOI: 10.3390/nu11030635
  25. De Clercq N.C., Groen A.K., Romijn J.A., Nieuwdorp M. Gut Microbiota in Obesity and Undernutrition. *Adv. Nutr.* 2016; 7:1080-1089. DOI: 10.3945/an.116.012914
  26. Song A., Dai W., Jang M.J., Medrano L., Li Z., Zhao H., Shao M., Tan J., Li A., Ning T., Miller M.M., Armstrong B., Huss J.M., Zhu Y., Liu Y., Gradinaru V., Wu X., Jiang L., Scherer P.E., Wang Q.A. Low- and high-thermogenic brown adipocyte subpopulations coexist in murine adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2020; 130(1): 247-257. DOI: 10.1172/JCI129167
  27. Guenantin A.C., Samuelson I., Bahri M., Vidal-Puig A. Brown and beige fat: From molecules to physiology and pathophysiology. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Biol. Lipids.* 2019; 1864(1): 37-50.

## References

1. *Obesity and overweight. Fact sheet Updated June 2021.* Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> Retrieved: 07.07.2021
2. [UN: people throw away nearly a billion tons of food a year] Available at: <https://rtvi.com/news/pishchevye-otkhody/> Retrieved: 07.07.2021
3. Taylor E.B. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. *Clin. Sci. (Lond)*. 2021; 135(6): 731-752. DOI: 10.1042/CS20200895
4. Pedersen B.K., Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2015; 25 Suppl 3: 1-72. DOI: 10.1111/sms.12581
5. Mancuso P. The role of adipokines in chronic inflammation. *Immunotargets Ther.* 2016; 5, 47-56. DOI: 10.2147/ITT.S73223
6. Lehr S., Hartwig S., Sell H. Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. *Proteomics Clin. Appl.* 2012; 6(1-2): 91-101. DOI: 10.1002/prca.201100052
7. Pavlov Ch.S., Kuznetsova Ye.A., Shulpekova Yu.O., Semenistaya M.Ch. [Non-alcoholic fatty liver disease]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2018; 16(2): 4-11. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.02.4-11 (in Russian)

- DOI: 10.1016/j.bbali.2018.05.013
28. Vazquez G.F., Reiter R.J., Agil A. Melatonin increases brown adipose tissue mass and function in Zucker diabetic fatty rats: implications for obesity control. *J. Pineal Res.* 2018; 64(4): e12472. DOI: 10.1111/jpi.12472
  29. Xu Z., You W., Liu J., Wang Y., Shan T. Elucidating the Regulatory Role of Melatonin in Brown, White, and Beige Adipocytes. *Adv. Nutr.* 2020; 11(2): 447-460. DOI: 10.1093/advances/nmz070
  30. Reiter R.J., Mayo J.C., Tan D.X., Sainz R.M., Alatorre-Jimenez M., Qin L. Melatonin as an antioxidant: Under promises but over delivers. *J. Pineal Res.* 2016; 61(3): 253-278. DOI: 10.1111/jpi.1236
  31. Liu L., Labani N., Cecon E., Jockers R. Melatonin Target Proteins: Too Many or Not Enough? *Front. Endocrinol.* 2019; 10: 791. DOI: 10.3389/fendo.2019.00791
  32. Kopustinskiene D.M., Bernatoniene J. Molecular Mechanisms of Melatonin-Mediated Cell Protection and Signaling in Health and Disease. *Pharmaceutics.* 2021; 13(2): 129. DOI: 10.3390/pharmaceutics13020129
  33. Halpern B., Mancini M.C., Bueno C., Barcelos I.P., de Melo M.E., Lima M.S., Carneiro C.G., Sapienza M.T., Buchpiguel C.A., do Amaral F. G., Cipolla-Neto J. Melatonin Increases Brown Adipose Tissue Volume and Activity in Patients with Melatonin Deficiency: A Proof-of-Concept Study. *Diabetes.* 2019; 68(5): 947-952. DOI: 10.2337/db18-0956
  34. Tan D.-X., Manchester L.C., Fuentes-Broto L., Paredes S.D., Reiter R.J. Significance and application of melatonin in the regulation of brown adipose tissue metabolism: Relation to human obesity. *Obes. Rev.* 2011; 12(3): 167-188. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2010.00756.x
  35. Cardinali D.P., Vigo D.E. Melatonin, mitochondria, and the metabolic syndrome. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017; 74(21): 3941-3954. DOI: 10.1007/s00018-017-2611-0
  36. Jiménez-Aranda A., Fernández-Vázquez G., Campos D., Tassi M., Velasco-Perez L., Tan D.-X., Reiter R.J., Agil A. Melatonin induces browning of inguinal white adipose tissue in Zucker diabetic fatty rats. *J. Pineal Res.* 2013; 55(4): 416-423. DOI: 10.1111/jpi.12089
  37. Yin J., Li Y., Han H., Chen S., Gao J., Liu G., Wu X., Deng J., Yu Q., Huang X., Fang R., Li T., Reiter R.J., Zhang D., Zhu C., Zhu G., Ren W., Yin Y. Melatonin reprogramming of gut microbiota improves lipid dysmetabolism in high-fat diet-fed mice. *J. Pineal Res.* 2018; 65(4): e12524. DOI: 10.1111/jpi.12524
  38. Xiao H., Kang S. The Role of the Gut Microbiome in Energy Balance with a Focus on the Gut-Adipose Tissue Axis. *Front. Genet.* 2020; 11: 297. DOI: 10.3389/fgene.2020.00297
  39. Li B., Li L., Li M., Lam S.M., Wang G., Wu Y., Zhang H., Niu C., Zhang X., Liu X., Hambly C., Jin W., Shui G., Speakman J.R. Microbiota depletion impairs thermogenesis of brown adipose tissue and browning of white adipose tissue. *Cell Rep.* 2019; 26: 2720-2737. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.02.015
  40. Chevalier C., Stojanović O., Colin D. J., Suarez-Zamorano N., Tarallo V., Veyrat-Durebex C., Rigo D., Fabbiano S., Stevanović A., Hagemann S., Montet X., Seimille Y., Zamboni N., Hapfelmeier S., Trajkovski M. Gut microbiota orchestrates energy homeostasis during cold. *Cell.* 2015; 163: 1360-1374. DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.004

#### Сведения об авторах:

*Пальцын Александр Александрович* — доктор биологических наук, профессор, лауреат Государственной премии СССР, главный научный сотрудник лаборатории регуляции репаративных процессов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; профессор кафедры общей патологии и патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-9686-8995>

*Свиридкина Надежда Борисовна* — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории регуляции репаративных процессов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

*Араkelов Сергей Эрнестович* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой семейной медицины с курсом паллиативной медицинской помощи факультета непрерывного медицинского образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №13 Департамента здравоохранения города Москвы»; <https://orcid.org/0000-0003-3911-8543>