

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

**БЕЛАЯ И БУРАЯ ЖИРОВЫЕ ТКАНИ: ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ
СО СКЕЛЕТНОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНЬЮ****МЯДЕЛЕЦ О.Д., МЯДЕЛЕЦ В.О., СОБОЛЕВСКАЯ И.С., КИЧИГИНА Т.Н.**УО «Витебский государственный ордена дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

В обзоре литературы приводятся новые литературные, а также собственные данные о функциях белой и бурой жировых тканей, их взаимодействии друг с другом и со скелетной мышечной тканью. В последние несколько лет получены новые научные данные об источниках развития бурой жировой ткани. Показано, что бурая жировая ткань имеется не только у детей грудного возраста, но и у взрослых людей. Установлено, что два вида жировой ткани могут превращаться друг в друга через стадию бежевой жировой ткани. При физической работе и холодом воздействии в скелетных мышцах образуется гормон ирисин. Он способствует превращению белой жировой ткани в бурую (или в бежевую), способствует уменьшению массы тела при ожирении, благотворно влияет на течение сахарного диабета II типа и ряда других болезней, ассоциированных со старением. Он улучшает умственные способности человека, так как стимулирует выработку нейронального нейротрофического фактора BDNF. Этот фактор активирует деление камбиальных клеток в гиппокампе, что ведет к улучшению когнитивных способностей человека.

Ключевые слова: белая и бурая жировые ткани, превращаться, гормон, умственные способности человека, камбиальные клетки, гиппокамп.

Abstract.

In this literature review new literary as well as the authors' own data about the functions of white and brown fatty tissues, and their interaction with each other and with the skeletal muscular tissue are presented. Recently new scientific data concerning the sources of brown fatty tissue development have been received. It has been shown that not only infants but also adults have brown fatty tissue. It has also been determined that two types of fatty tissue can transform into each other through the stage of beige fatty tissue. On physical exertion and cold influence the hormone irisin is formed in the skeletal muscles. It contributes to the conversion of white fatty tissue into the brown (or beige) one, decreases the body mass in case of obesity, favourably influences the course of type 2 diabetes mellitus and a number of other diseases associated with aging. It improves mental abilities of a person, because it stimulates the production of neuronal neurotrophic factor BDNF. This factor activates the division of cambial cells in the hippocamp which leads to the improvement of human cognitive abilities.

Key words: white and brown fatty tissues, to convert, hormone, human mental abilities, cambial cells, hippocamp.

Жировая ткань - разновидность соединительных тканей. Она входит в группу соединительных тканей со специальными свойствами. Различают два вида жировой ткани: белую и бурую (рис. 1). Эти два вида тканей до недавнего времени не привлекали пристального внимания морфологов, поскольку считалось, что строение и функции их изучены достаточно полно.

В последние два десятилетия интерес к жировой ткани существенно возрос. Это свя-

зано с тем, что, во-первых, были уточнены источники развития этих тканей. Ранее считалось, что они образуются из мезенхимы. Однако в последнее время установлено, что из мезенхимы образуется только белая жировая ткань (БелЖТ). Что касается БурЖТ, то согласно данным, полученным в последнее время, в эмбриогенезе она развивается не из мезенхимы, а из мезодермы, из миотома сомитов. Кроме того, стало известно, что миобласты – не единственный источник образования бурой

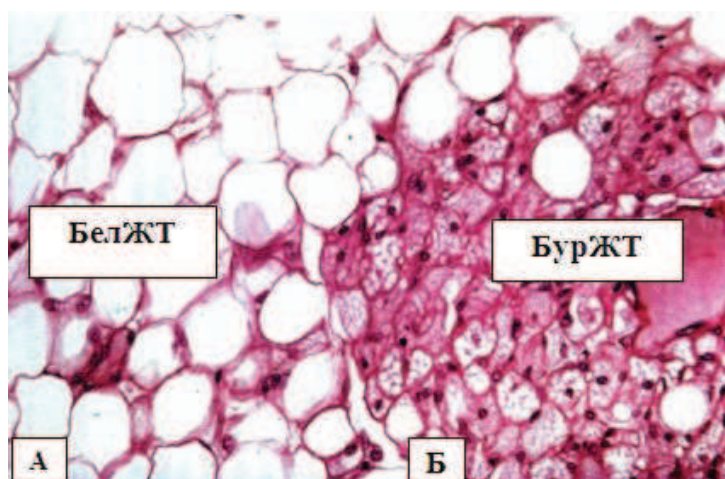


Рисунок 1 – Белая и бурая жировые ткани. Окраска парарозанилин-толуидиновый синий. x100. А – белая жировая ткань. Треугольники указывают на ядра белых адипоцитов, уплощенные и прижатые к плазмолемме клеток. Хотя клетки в основном являются однокапельными, имеются несколько клеток (звездочки) с мелкими липидными каплями в цитоплазме, что указывает на включение в каплю новых порций жира; Б – бурая и белая жировые ткани. Бурые адипоциты содержат центрально расположенные ядра и множественные липидные капельки.

жировой ткани. Оказалось, что под действием гормона ирисина, который вырабатывается скелетной мышечной тканью, в бурую жировую ткань может превращаться белая жировая ткань. Это происходит при постоянных интенсивных физических нагрузках и холодовых воздействиях.

До недавнего времени полагали, что БелЖТ представляет собой лишь пассивную ткань для хранения дополнительной энергии в виде жира. Однако в настоящее время существуют неоспоримые доказательства того, что эта ткань выполняет обширные эндокринные функции [1-7]. Гормоны и биологически активные вещества, вырабатываемые адипоцитами, называются адипоцитокинами (адипокинами). К настоящему времени известно около 50 адипоцитокинов, однако эта цифра не окончательная, т.к. количество генов, кодирующих неизвестные до сих пор белки, значительно ее превышают.

Целью настоящей работы является анализ литературы, посвященной взаимодействию белой жировой (БелЖТ) и бурой жировой (БурЖТ) тканей между собой и со скелетной мышечной тканью.

Функции белой жировой ткани:

1. Депонирующая функция. БелЖТ играет роль депо для: 1) питательных веществ в виде липидов (трофическая функция); 2) воды, которая аккумулирована в жире. При распаде жира образуется достаточно большое ее количество;

3) жирорастворимых витаминов А, Д, Е, К, а также каротиноидов; благодаря последним жировая ткань часто имеет желтоватый цвет; 4) стероидных гормонов (эстрогенов, андрогенов).

2. Энергетическая функция. При распаде жира образуется большое количество энергии. Так, при расщеплении 1 г жиров выделяется 9,3 ккал, тогда как 1 г углеводов дает только 4,1 ккал.

3. Терморегуляционная функция заключается как в термоизоляции из-за низкой теплопроводности жира, так и в термопродукции в холодной атмосфере при усилении метаболизма жира. БелЖТ является главным теплоизолятором тела человека, потому что проводит тепло в три раза хуже, чем другие ткани. Степень изоляции зависит от толщины слоя гиподермальной жировой клетчатки.

4. Защитно-механическая, опорная и пластическая функции состоят в механической защите тех органов, которые окружает белая жировая ткань. Эта ткань существенно смягчает механические воздействия на отдельные органы и организм в целом. При резком исхудании может происходить смещение органов, фиксируемых этой тканью (например, почек), что ведет к нарушению их функций. Пластическая функция заключается в том, что БелЖТ замещает ткань некоторых органов при их инволюции. Примерами являются тимус, молочные железы, костный мозг.

5. Косметическая функция и экспрессия гендерных различий: подкожный жир участвует в образовании формы тела, а также в проявлении вторичных половых признаков.

6. Регуляторная функция. Эта функция заключается в продукции биологически активных веществ и гормонов. Для костного мозга эта функция заключается в том, что БелЖТ, являясь одним из компонентов его стромы, формирует микроокружение для развивающихся форменных элементов крови. Она обеспечивает их питательными веществами и ростовыми факторами. Одновременно БелЖТ регулирует поступление форменных элементов в кровоток. Это происходит в результате изменения давления в мелких полостях кости за счет увеличения и уменьшения объема адипоцитов.

6. Эндокринная функция заключается в синтезе совокупности гормонов и аутокоидов, которые объединяются в группу адипоцитокинов (адипокинов).

Существуют два типа адипоцитокинов: специфичные для жировой ткани биологически активные вещества, которые являются истинными адипоцитокинами, и другие, которые интенсивно секретируются жировой тканью, но не являются специфическими для нее [6]. Специфическими для жировой ткани адипоцитокинами являются, например, адипонектин и лептин, не являющимися таковыми - ингибитор-1 активатора плазминогена (ИАП-1) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α). Разные источники адипоцитокинов в БелЖТ. Так, продукция лептина осуществляется в основном адипоцитами, секреция адипонектина – адипоцитами и другими клетками БелЖТ, а продукция ФНО и ИЛ-6 в жировых клетках существенно слабее, чем в нежировых (до 5-10 раз).

Уже известно более 50 адипокинов. Они обладают разнообразными биологическими эффектами и влияют на выраженность процессов во многих органах. Адипоцитокины влияют на метаболизм липидов, гомеостаз глюкозы, процессы воспаления, свертывания крови, иммунитета, ангиогенеза, образования костной ткани, опухолевого роста и др. Они играют определенную роль в патогенезе ожирения и сопутствующих ему заболеваний.

В последнее время установлено, что БелЖТ разной локализации различается своими функциями, в том числе и эндокринны-

ми. Помимо хорошо известных жировых депо имеются и другие области отложения жира, например, параовариальная и параренальная, т.е. окружающие соответственно яичники и почки и, возможно, выполняющие и иные функции, чем БелЖТ другой локализации. Так, маммарный жир, залегающий в области молочной железы, отличается в отдельных квадрантах специфическими свойствами, в том числе эндокринными. В отношении маммарной БелЖТ известно также, что ее адипоциты содержат мало рецепторов к гормонам. Они представляют собой депо эстрогенов, прогестерона и андрогенов. Под влиянием ароматазы андрогены превращаются в эстрогены, причем этот процесс с возрастом усиливается, что является одним из факторов риска развития мастопатии и рака молочной железы.

Заманчиво стремление быстрее использовать уже открытые адипоцитокины для лечения ассоциированных с ожирением болезней. Однако прежде чем говорить о каких-то практических шагах в этом направлении, необходимо иметь более четкое и полное представление о физиологии и патологии эндокринной функции БелЖТ.

7. Гомеостатическая функция БелЖТ. Приведенные выше факты об эндокринных функциях БелЖТ свидетельствуют о гомеостатической функции этой ткани. Она осуществляет регуляцию энергетического, водного, температурного и метаболического гомеостаза. Установлены тесные связи БелЖТ со многими органами организма. Примером большого значения БелЖТ в поддержании гомеостаза организма может служить так называемый «парадокс ожирения». Установлено, что у пациентов, страдающих хроническим гломерулонефритом и другими хроническими заболеваниями почек и получающих процедуры гемодиализа, более сильное развитие подкожной БелЖТ значительно повышает вероятность выживания. Низкое содержание в организме жировых отложений (менее 10%), наоборот, резко (в 2,5-3 раза) повышает вероятность смерти пациентов, страдающих хронической болезнью почек. Таким образом, более высокая масса тела значительно увеличивает вероятность выживаемости. Очевидно, что липосакции, достаточно широко используемые в последнее время при лечении ожирения, существенно нарушают гомеостаз организма и

далеко не так безвредны, как это кажется.

8. Белая жировая ткань как источник стромальных стволовых клеток (СКЖТ). Обнаружено, что в белой жировой ткани человека сконцентрирована популяция CD-34⁺-клеток. Проведенный иммуногистохимический анализ жировой ткани позволил установить, что CD-34⁺-клетки равномерно распределены среди белых адипоцитов [8]. Как известно, антиген дифференцировки CD-34 был впервые выявлен на полипотентных клетках-предшественниках миелопоэза, и его считали маркером этих клеток. Однако в последующем этот антиген обнаружили и на других клетках: эмбриональных фибробластах, эндотелиоцитах, клетках нервной ткани. Установлено, что CD-34⁺-клетки способны дифференцироваться в эндотелиоциты, кардиомиоциты, гладкие миоциты, эпителиоциты, нейроны, клетки нейроглии, клетки костной, хрящевой тканей. В жировой ткани эти клетки играют роль камбия. На этих клетках еще отсутствуют специфические маркеры, характерные для адипоцитов. В настоящее время стромальные стволовые клетки выделены из белой жировой ткани не только человека, но и собаки, кошки, свиньи, кролика, крысы. Все эти клетки хотя и отличаются по маркерам, но обладают способностью дифференцироваться в различные виды клеток. СКЖТ легко выделяются из жировой ткани и, обладая высокой пластичностью, являются весьма перспективными кандидатами для их аутологической трансплантации [8].

9. Участие в посттравматической регенерации кожи. При заживлении кожных ран в них на разных этапах раневого процесса в том или ином количестве обнаруживается БелЖТ. А в первые дни после травмирования кожная рана практически полностью заполнена этой тканью. При формировании травматического воспалительного инфильтрата он локализуется прежде всего в БелЖТ. Эта ткань обнаруживается и в более поздние сроки раневого процесса, во время формирования грануляционной ткани, причем в это время отмечается тесное взаимодействие белых адипоцитов с фибробластами [9]. В свете установленного факта о наличии в БелЖТ большого количества стромальных стволовых клеток понятно, что такое активное участие этой ткани в регенеративной регенерации кожного покрова является не случайным, т.к. она может явиться поставщиком стволо-

вых клеток для раневого процесса. Кроме того, можно предположить, что адипоцитокينات способны регулировать скорость и полноту регенераторного процесса в коже.

10. Участие в дезинтоксикационной функции организма. Вырабатываемый в белой жировой ткани белок, стимулирующий ацетилирование, участвует в дезинтоксикационной функции организма. Ацетилирование как биохимический процесс необходим для обезвреживания и выделения ядовитых или не собственных организму веществ. Этот процесс в организме человека является также важным компонентом метаболизма [5].

Общий план строения БелЖТ. Строение БелЖТ хорошо описано в учебной и научной литературе [9-11]. Белая жировая ткань состоит из отделенных друг от друга прослойками рыхлой соединительной ткани долек, образованных адипоцитами (рис. 2). Размеры жировых долек в БелЖТ гиподермы прямо пропорциональны степени выраженности этой ткани. В соединительнотканых прослойках находятся кровеносные и лимфатические сосуды и нервные волокна, которые проникают вглубь долек. Кроме адипоцитов, в БелЖТ встречаются и другие клетки: преадипоциты, фибробласты, макрофаги, лейкоциты, тучные клетки и др. При ожирении тучные клетки в значительной степени инфильтрируют жировую ткань. В адипоцитах ядро смещено на периферию одной гигантской капли жира. В цитоплазме клеток содержатся умеренно развитые органеллы общего значения.

Бурая жировая ткань (БурЖТ). Бурая жировая ткань играет первостепенную, жизненно важную роль в трех случаях: 1) у новорожденных младенцев; 2) при адаптации к холоду и 3) при пробуждении от спячки. Бурые адипоциты отличаются от белых тем, что содержат много мелких липидных капель (вместо одной большой), располагающихся по всей цитоплазме. Клетки особенно богаты своеобразными митохондриями и обильно снабжены окончаниями симпатических нервов и кровеносными сосудами [9-11].

У новорожденных детей бурая жировая ткань хорошо развита (примерно 5% от массы тела) и находится в области шеи, почек, вдоль верхней части спины, на плечах, а также в других участках.

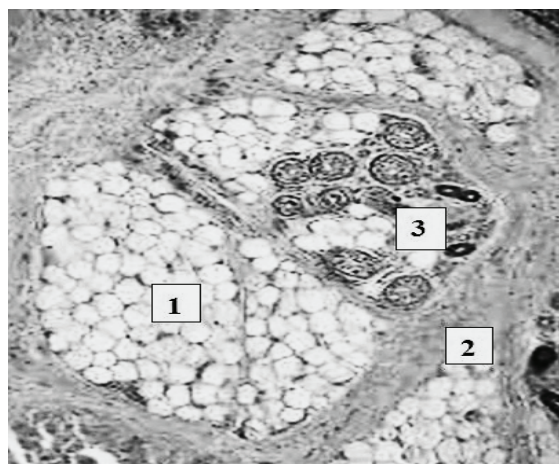


Рисунок 2 – Строение подкожной белой жировой ткани. Окраска гематоксилин-эозином. x100: 1 – долька жировой ткани; 2 – междольковая соединительная ткань; 3 - потовая железа.

Бурая жировая ткань выполняет очень важную функцию – осуществляет несократительный термогенез – теплообразование, не связанное с мышечной активностью, т. е. продукция тепла в результате увеличения скорости обмена веществ и, следовательно, потребления кислорода организмом. Эти функциональные особенности данной ткани определяют ее морфологические особенности [9-11].

Распределение БурЖТ у животных и человека. По собственным данным [12, 13], бурая жировая ткань у белой крысы формирует плотные тела овоидной формы размером от 2-3 см в длину до мелких пластиночек длиной около 5 мм (рис. 3). На основании этих данных предложена следующая классификация топографии бурой жировой ткани.

I. Постоянные образования:

1. Парные межлопаточные тела.
2. Шейные межмышечные тела.
3. Внутригрудные субплевральные пластинки.
4. Легочная субплевральная пластинка

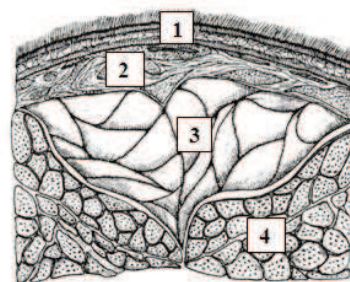
II. Факультативные образования:

5. Пластинчатые тела непостоянной локализации

Тела I типа (межлопаточные) - парные образования треугольной формы. Основанием они сращены с подкожной фасцией, вершиной направлены к позвоночнику, где и соединяются между собой. В место соединения этих тел входит сосудисто-нервный пучок, берущий начало в позвоночном канале. Кровоснабже-



А



Б

Рисунок 3 – Схема расположения межлопаточных тел бурой жировой ткани у белой крысы:

А – общий вид; Б – поперечное сечение: 1 – кожа; 2 – гиподерма кожи с БелЖТ; 3 – БурЖТ; 4 – скелетная мышечная ткань.

ние тел обильное. При этом показано, что сосуды, кровоснабжающие БурЖТ, одновременно обеспечивают кровью БелЖТ и скелетную мышечную ткань. Эти три ткани тесно связаны друг с другом топографически. Между латеральными поверхностями тел и поверхностями наружных мышц спины находится постоянная парная слизистая сумка, которая прилежит к жировым телам, не окружая их. Сами тела имеют дольчатое строение.

Шейные межмышечные тела парные, имеют вытянутую в длину форму, напоминающую гороховый стручок, лежат параллельно позвоночнику. Эти тела заключены в слизистую сумку. Ее париетальный листок покрывает мышцы, окружающие тела со всех сторон. Сосудисто-нервный пучок лежит в брыжейковидной складке, которая соединяет задний конец тела с наружным листком сумки.

Указанная складка отличается постоянством локализации. Внутригрудные субплевральные пластинки представляют собой тонкие удлиненные слабо разделенные на дольки тельца. Вдоль грудной аорты лежат три тельца: два по бокам и одно с вентральной стороны.

Непарную и полунепарную вены практически на всем их протяжении «одевают» неразделенные на дольки уплощенные тела. Тела III типа кровоснабжаются ветвями крупных сосудов, с которыми находятся в тесной анатомической связи. Артериальное кровоснабжение тел, окружающих непарную и полунепарную вены, осуществляется ветвями межреберных артерий.

Наиболее постоянными по форме и локализации являются межлопаточные и шейные межмышечные скопления бурой жировой ткани. Эти образования либо граничат со слизистыми сумками, составляя при этом одну из их стенок, либо (второй тип) не спаяны с окружающими их тканями.

У зародыша человека бурая жировая ткань появляется на пятом месяце беременности [14-17]. Бурая жировая ткань в отличие от белой жировой ткани, имеющей практически повсеместное распространение, расположена в организме в виде участков лишь в отдельных областях организма. Название «бурая жировая ткань» возникло не случайно, поскольку островки этой ткани видны невооруженным глазом в виде тел, цвет которых колеблется от светло-кофейного до темно-шоколадного или буровато-красноватого, тогда как белая жировая ткань имеет цвет от белого до желтоватого. Такой цвет БурЖТ объясняется наличием в цитоплазме большого количества митохондрий, содержащих фермент цитохромоксидазу с железом в качестве кофермента, и обильным кровоснабжением. БурЖТ составляет в среднем около 5% массы тела новорожденных, расположена подкожно, между лопатками, в виде небольших отложений вокруг мышц и кровеносных сосудов шеи, в щеках (комочки Биша), а также в большом количестве - в подмышечных впадинах. Более глубокие отложения находятся в переднем средостении, вдоль позвоночника, вокруг почек, надпочечников, аорты. По сравнению с белой жировой тканью, васкуляризация БурЖТ в 4-6 раз выше. Она очень хорошо иннервирована. На бурых адипоцитах находится большое количество адренергических нервных окончаний.

Для новорожденных бурая жировая ткань имеет очень большое значение, так как помогает избежать гипотермии, которая является частой причиной смерти недоношенных новорожденных. Из-за бурой жировой ткани младенцы менее восприимчивы к холоду, чем взрослые.

Если ранее считалось, что у человека БурЖТ со временем практически полностью исчезает, то теперь выяснилось, что она имеется также и у взрослых людей, и расположена там же, где и у новорожденных, но в меньших количествах [7]. В клетках обнаруженной в этих местах жировой ткани было показано наличие мРНК, соответствующей термогенину (разобщающий белок-1). В организме человека бурая жировая ткань часто встречается в сочетании с белой жировой тканью [14]. Выяснилось также, что БурЖТ активна не постоянно, а только при низкой температуре окружающей среды [18]. При повышении этой температуры она перестает активно функционировать. Однако многие вопросы взаимоотношений двух видов жировой ткани остаются неясными. Естественно, в организме взрослых доминирует белая жировая ткань. Количество областей, в которых находятся клетки БурЖТ, меняется от организма к организму. В тех областях, где находятся клетки этой ткани, расположены и клетки БелЖТ.

Факт наличия БурЖТ у взрослых людей был установлен в 2009-2010 годах с помощью методов иммуногистохимии, позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии убедительно доказали наличие этой ткани. По частоте встречаемости в организме одна клетка бурого жира (бурый адипоцит) приходится на 100-200 белых адипоцитов. Кроме того, показано, что мужчины и женщины отличаются друг от друга не только по доле жировой ткани в организме и ее распределению, но и по качественному составу жировых клеток. Оказалось, что количество клеток бурого жира и их насыщенность митохондриями у женщин в 5 раз выше, чем у мужчин, что обуславливает повышенный метаболизм бурой жировой ткани в женском организме [18].

Развитие бурой жировой ткани. У человека образование бурой жировой ткани начинается на 5-м месяце беременности, т.е. несколько позже, чем закладывается БелЖТ. К моменту рождения она составляет приблизительно 5% от массы тела [14].

В настоящее время установлено, что у эмбриона клетки бурого жира развиваются не из мезенхимных клеток, а из миобластов миотомов сомитов. Установлен ген, который переключает развитие этих клеток, определяя их превращение в клетки бурой жировой ткани [18, 19]. Этот ген обозначается аббревиатурой *mif5* и кодирует белок с аналогичным обозначением. Данный белок является главным регулятором образования и скелетной, и бурой жировой ткани. Специфичным для БурЖТ является и наличие гена *UG*, который кодирует белки, контролируемые эмбриональный гистогенез БурЖТ на стадии преадипоцита (до появления экспрессии гена термогенина).

Таким образом, в настоящее время считается, что бурые адипоциты образуются из мезодермальной *mif5*⁺-стволовой клетки, т.е. генетически сходны с миобластами и с их производными - симпластами скелетной мы-

шечной ткани. Однако установлено, что под влиянием гормона скелетной мышечной ткани ирисина в бурые адипоциты могут превращаться белые жировые клетки через стадию бежевого адипоцита (рис. 4).

Таким образом, развитие БурЖТ отличается от такового у белой жировой ткани. Для БурЖТ существуют две возможности развития: из миотомов сомитов в эмбриональном периоде и из белой жировой ткани в постнатальном онтогенезе. Те же две возможности имеются и у белой жировой ткани, которая, однако, в эмбриогенезе развивается из мезенхимы, а в постнатальном периоде может развиваться за счет превращения в нее бурой жировой ткани. Это происходит при повышении температуры окружающей среды.

Функции бурой жировой ткани. 1. Терморегуляционная функция. БурЖТ активно участвует в несократительном термогенезе. Эта

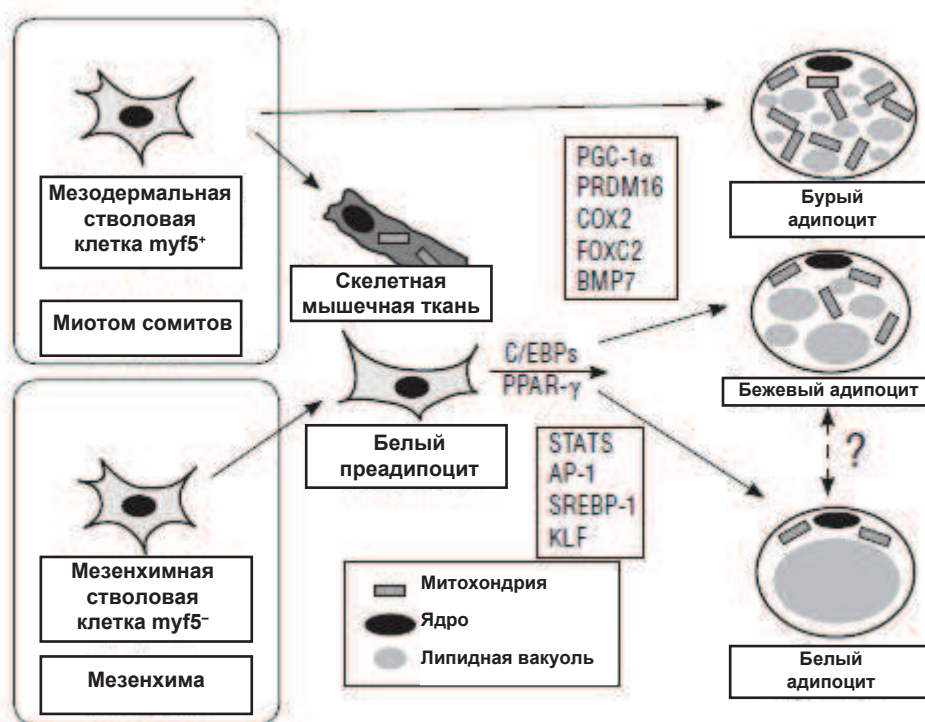


Рисунок 4 – Дифференцировка адипоцитов (по D.Tews, M.Wabitsch). Бурые и белые адипоциты происходят от разных клеток-предшественников. Бурые - от *mif5*-позитивных клеток миотомов сомитов, тогда как белые адипоциты - от периваскулярных клеток, которые, в свою очередь, развиваются из мезенхимы.

В дополнение к этому белые адипоциты могут претерпевать трансдифференцировку в промежуточную между белыми и бурыми форму – так называемые бежевые адипоциты: *Muf5* – миогенный фактор 5; *C/EBP* – энхансер-связывающий белок; *PPAR-γ* – пероксисомальный рецептор активации пролиферации γ ; *PGC-1α* – *PPAR-γ*-коактиватор 1 α ; *PRDM16* – белок 16 с доменом типа «цинковый палец»; *COX2* – циклооксигеназа 2; *STAT5* – сигнал трансдукции и активатор транскрипции; *AP-1* – активированный белок 1; *SREBP-1* – регуляторный белок, связывающий стерол; *KLF* – *Kruppel*-подобный фактор; *BMP7* – морфогенетический костный протеин.

функция особенно важна у новорожденных детей, у которых терморегуляция недостаточна. У зимоспящих животных эта ткань обеспечивает выделение тепла, необходимого для жизнеобеспечения при зимней спячке и быстрого подъема температуры тела при пробуждении от нее. По некоторым данным, межлопаточная бурЖТ как наиболее развитая играет роль центрального органа термогенеза, тогда как все остальные ее скопления, широко распространенные по ходу основных сосудистых магистралей и в других регионах, относятся к периферической системе термогенеза. Всего лишь 80-100 г бурых жировых клеток обеспечивают половину максимально необходимой выработки тепла человеческим организмом. бурЖТ оказалась одним из основных потребителей глюкозы в организме наряду с мозгом и мышцами.

2. Депо жира. По этой функции бурЖТ существенно уступает белЖТ. При этом жировые включения подвергаются гораздо более быстрому обороту, чем в белЖТ.

3. В последнее время высказано предположение, что бурЖТ выступает в качестве эндокринной железы, контролирующей лихорадочное состояние. Однако пока не установлен гормон, обеспечивающий эту функцию [14].

4. В ходе недавно проведенного исследования ученые Диабетического Центра Джослина обнаружили, что бурЖТ может повышать толерантность к глюкозе, усиливать чувствительность к инсулину, снижать массу тела и усиливать метаболизм. Поэтому бурЖТ интересна в плане использования ее в качестве средства для лечения ожирения и сахарного диабета [14].

Строение бурЖТ. Функциональная морфология бурых адипоцитов. При обзорном микроскопическом исследовании срезов межлопаточной бурЖТ нами установлено, что она состоит из долек в основном треугольной формы, разделенных тончайшими прослойками рыхлой волокнистой соединительной ткани, которая слабо окрашивается гематоксилином-эозином и пикрофуксином [13]. Вокруг крупных сосудов, входящих в дольку, количество междолевой соединительной ткани несколько большее. Прослойки рыхлой соединительной ткани содержат тонкие ретикулярные волокна и скудное по объему основное вещество.

В прослойках соединительной ткани содержится большое количество гемокapилляров, гораздо большее, чем в белой жировой ткани. В междолевой соединительной ткани встречаются небольшие нервные ганглии, лимфатические узелки, а также симпатические нервные волокна, которые заканчиваются синапсами на бурых адипоцитах. Нервные окончания не только плотно прилежат к адипоциту, но и инвагинируют в него.

У многих млекопитающих и у детей бурЖТ всегда содержит лимфоциты, а также очаги кроветворения, количество которых резко увеличивается при беременности, адаптации к холоду, при патологии и действии других экстремальных факторов. Отмечается тесный контакт лимфоцитов с бурыми адипоцитами. Эти факты, а также то, что в период зимней спячки наблюдается максимальный лейкоцитоз, наводят на мысль о тесной взаимосвязи бурЖТ с иммунной системой [20].

Основой долек бурЖТ являются бурые адипоциты. Практически каждый адипоцит контактирует с кровеносным капилляром, часто с несколькими. Это связано с тем, что у бурЖТ значительно выше потребность в кислороде. Среди бурых адипоцитов в разном количестве обнаруживаются белые адипоциты (рис. 5).

Бурые адипоциты по сравнению с белыми имеют меньшие размеры и многоугольную форму. Ядра в клетках расположены в центре, округлые. В цитоплазме содержатся многочисленные жировые капли, которые в силу небольшой величины занимают относительно небольшой объем цитоплазмы. Жир в бурых адипоцитах, как и в белых жировых клетках, находится в жидкой фазе. В периферических отделах долек наблюдается трансформация бурых адипоцитов в белые и наоборот. В адипоцитах, лежащих возле крупных сосудов, объем жировых капель меньше, чем в адипоцитах другой локализации.

При электронной микроскопии в бурых адипоцитах выявляются умеренно развитые ЭПС и комплекс Гольджи. Многочисленные митохондрии имеют сильно развитые кристы и сосредоточены вокруг липидных капель. Митохондрии бурых адипоцитов крупные (более 0,5 мкм). Кристы сильно сжаты в поперечном направлении. Это ведет к значительно большей, чем в митохондриях белых адипоци-

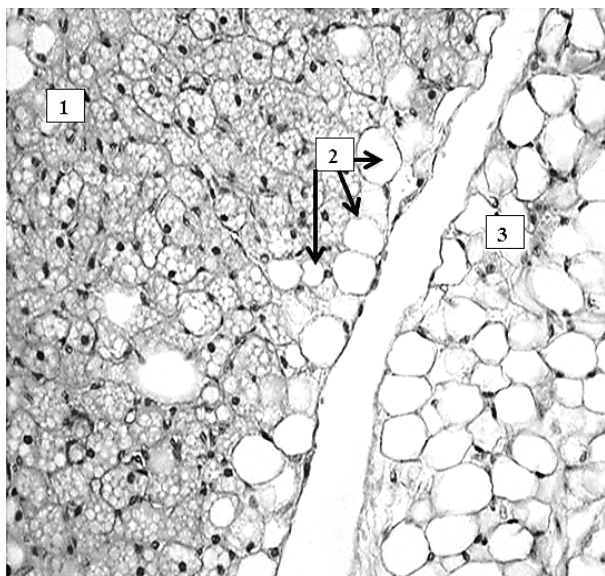


Рисунок 5 – Строение бурой и белой жировых тканей. Обращает на себя внимание тесная структурная связь двух тканей: 1 – бурая жировая ткань; 2 – белые адипоциты в бурой жировой ткани; 3 – белая жировая ткань.

тов, площади внутренней мембраны [14, 20].

На внутренней поверхности крист ограничено количество оксисом (грибовидных частиц), представляющих собой АТФ-синтетазный комплекс. Находящиеся в клетках железосодержащие окислительные ферменты цитохромы придают им бурый цвет. Митохондрии бурых адипоцитов в отличие от митохондрий белых адипоцитов имеют меньшее количество оксисом (грибовидных частиц, содержащих АТФ-синтетазный комплекс), что обеспечивает образование меньшего количества АТФ. Кроме того, в митохондриях, в их внутренней мембране, как уже указывалось ранее, находится трансмембранный белок термогенин, UCP-1 (аббревиатура от англ. uncoupling protein – разобщающий белок), в результате действия которого отменяется сопряжение окислительного фосфорилирования и дыхания, и энергия не аккумулируется в виде АТФ, а рассеивается в виде тепла. Скопления термогенина формируют так называемые элементарные частицы, которые отсутствуют в митохондриях белых адипоцитов. Механизм действия UCP-1 заключается в том, что он создает управляемый протонный канал, через который протоны водорода идут по электрохимическому градиенту в матрикс митохондрии, минуя АТФ-синтетазу во внутренней мембра-

не митохондрий. Это приводит к утечке протонов и срыву электрохимического протонного градиента, необходимого для синтеза АТФ в митохондриях. В результате энергия не накапливается в виде АТФ, а рассеивается по организму, согревая его [14]. Если в белой жировой ткани липолиз связан с высвобождением большого количества жирных кислот, то в БурЖТ свободные жирные кислоты утилизируются в самом буром адипоците.

Взаимодействие белой и бурой жировых тканей. В здоровом организме в процессе его постоянной адаптации к различным, в том числе и неблагоприятным, условиям внешней среды существует жесткий механизм обеспечения гомеостаза и в самой жировой ткани. Как оказалось, между двумя разновидностями жировой ткани – белой и бурой – существует паритет. Если раньше считалось, что бурая жировая ткань исчезает по мере взросления организма, то сейчас оказалось, что она имеется и у взрослых, особенно у тех, кто часто подвержен холодному воздействию. При этом установлено, что объем БурЖТ в этом случае пополняется за счет БелЖТ, т.е., между двумя разновидностями жировой ткани существуют тесные структурно-функциональные взаимодействия. Прежде всего, обращает на себя внимание тесная структурная связь этих двух тканей. На рисунке 5 видно, во-первых, что среди бурых адипоцитов на «территории» бурой жировой ткани располагаются в определенном количестве белые адипоциты. Во-вторых, «соседство» двух тканей осуществляется не только на клеточном, но и на тканевом уровне (слева располагается БурЖТ, справа – БелЖТ).

Кроме того, установлено, что помимо белой и бурой жировых тканей имеется промежуточная разновидность жировых тканей – бежевая жировая ткань. Эта ткань является переходной между белой и бурой жировыми тканями. Бежевые адипоциты вначале имеют крайне низкую базальную экспрессию термогенина, но, как и классические бурые адипоциты, реагируют на стимуляцию, опосредованную цАМФ, появлением высокой экспрессии термогенина и превращением в активные бурые адипоциты. Переход белой жировой ткани в бурую через бежевую жировую ткань является доказанным фактом и служит важным механизмом поддержания энергетического и

температурного гомеостаза. Интересны сведения о том, что в висцеральной белой жировой ткани тощих людей на 100 белых адипоцитов приходится один бурый адипоцит. При увеличении массы тела это соотношение изменяется в пользу бурых адипоцитов.

Недавно были проведены интересные эксперименты по изучению влияния на жировую ткань холода. Исследователи из Гарвардской медицинской школы (США) выдерживали несколько типов жировой ткани (белую, бурую и бежевую) при температурах в диапазоне от -27 до +39°C. Белая и бежевая ткани реагировали на охлаждение увеличением в два раза в течение нескольких часов уровня белка-индикатора бурой жировой ткани термогенина. Если же температуру повышали, то уровень термогенина в этих тканях снижался, т.к. необходимость в образовании тепла отпадала. БурЖТ на изменения температуры не реагировала. В этих исследованиях обнаружено также, что способность адипоцитов БелЖТ реагировать на холод не зависела от симпатической нервной системы: при выключении на них рецепторов к нейромедиатору норадреналину и воздействию после этого холодом клетки по-прежнему осуществляли синтез термогенина [18].

Таким образом, адипоциты БелЖТ способны непосредственно улавливать изменения температуры и отвечать на них либо усилением (при охлаждении), либо уменьшением (при согревании) синтеза термогенина, включая или выключая термопродукцию. В первом случае это происходит из-за превращения их в бурые адипоциты. До сих пор считалось, что холод активирует бурую жировую ткань, и количество бурых адипоцитов при этом увеличивается. Но оказалось, что и белая жировая ткань не просто играет роль пассивной термоизоляции, а активно реагирует на холод, причем без участия нервной системы. Ее включение, очевидно, осуществляется гормональным путем.

Взаимодействие БелЖТ и БурЖТ со скелетной мышечной тканью. Недавние интересные исследования позволяют объяснить тесную связь бурой и белой жировой ткани со скелетной мышечной тканью. Было показано, что при физической работе скелетная мышечная ткань секретирует неизвестный ранее гормон ирисин, который превращает белую жировую ткань в бурую, из-за высокой энер-

гетической активности препятствующую ожирению [21, 22].

История открытия ирисина весьма интересная. Хорошо известно, что при физических нагрузках энергетические затраты организма возрастают непропорционально: энергии тратится намного больше, чем необходимо для выполняемой работы. Биологам давно известен также тот факт, что при работе скелетных мышц в них повышается содержание особого белка – фактора транскрипции PGC-1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor Gamma Coactivator 1-alpha (PGC-1 α)). Этот белок экспрессируется в бурой жировой ткани, сердце, скелетных мышцах и почках, что свидетельствует о его участии в метаболических процессах перечисленных органов. Группа исследователей из Института рака Дана-Фарбер (США) под руководством Брюса Шпигельмана выделила из скелетной мышечной ткани мышей и человека похожий белок PGC-1 α -4, который способствует росту мышечной ткани и увеличению выносливости после упражнений с отягощениями. Упражнения на выносливость вызывают естественный рост уровня этого белка в тканях. Это, в свою очередь, провоцирует биохимические изменения, приводящие к росту массы и силы мышцы. Повышенное содержание PGC-1 α -4 в организме благоприятно воздействует не только на мышцы, но и на весь организм, препятствуя ожирению и развитию сахарного диабета II типа при старении. Исследования на мышцах показали, что у трансгенных особей со встроенной в организм генетической моделью, приводящей к повышенному уровню PGC-1 α -4, которые в течение трех недель подвергались интенсивной физической нагрузке, уровень термогенина в подкожном белом жире резко (в 25-65 раз) возрастал, и число бурых адипоцитов увеличивалось [21].

Оказалось, что в мышечной ткани вырабатывается белок FNDC5 (Fibronectin type III domain-containing protein 5), который повышает уровень информационной РНК (мРНК) белка термогенина в 70-100 раз при очень малой концентрации (20 нМ). При этом уровень белков, характерных для бурых адипоцитов, резко увеличивался, а количество белков, характеризующих белые адипоциты, наоборот, сокращалось. В результате клетки белой жировой ткани стали потреблять вдвое больше кислорода и почти перестали синтезировать

АТФ, т. е. стали выделять больше свободной энергии, не запасая ее в молекулах АТФ. Этот эффект тогда еще безымянного белка оказался специфическим. Обнаружилось также, что FNDC5 присутствует как в мышечной ткани животных, так и в их головном мозге [21].

Далее в экспериментах на лабораторных крысах, которые ежедневно пробегали расстояние в пять километров, было показано, что FNDC5 принимает участие в процессах запоминания. Поэтому было высказано предположение, что у спортсменов должны активизироваться участки коры больших полушарий, отвечающие за память и обучение. Оказалось, что при физических нагрузках к молекуле ДНК присоединяются метильные группы, не несущие генетической информации, но способные на нее серьезно повлиять, изменяя активность генов. Недавно были выполнены исследования с участием людей. Изучались люди с избыточным весом, которые никогда не занимались спортом. После шести месяцев интенсивных тренировок в генах, связанных с ожирением и сахарным диабетом, произошли положительные изменения. Подобные опыты показывают: даже имея хорошую наследственность, можно изменить ее в худшую сторону неправильным образом жизни. И, наоборот, можно улучшить свои не самые лучшие гены спортом, отказом от курения, правильным питанием.

Группа Брюса Шпигельмана установила следующую последовательность событий в организме при физической работе. Она приводит к повышению в мышцах уровня регуляторной молекулы PGC-1 α -4, которая стимулирует увеличение количества белка FNDC5. Он, в свою очередь, стимулирует синтез нейротрофического фактора BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor - BDNF) в головном мозге, а именно в зубчатой извилине гиппокампа - зоне, участвующей в процессах обучения и памяти. Как известно, в гиппокампе содержатся стволовые клетки, которые на протяжении всей жизни способны митотически делиться. BDNF способствует образованию новых нейронов и синапсов, которые закрепляют новые знания и консолидируют память [23].

Таким образом, по мнению учёных, не только интеллектуальная деятельность способствует тренировке мозга. Имеется прямая взаимосвязь между мозговой и физической активностью. Посильная физическая актив-

ность (бег, езда на велосипеде и т.д.) поможет сохранить ясный ум до глубокой старости. Результаты исследования объясняют, почему физические тренировки помогают улучшить умственное здоровье пожилых людей. Можно надеяться, что после синтеза BDNF и получения его стабильной формы ученые смогут создать препараты для лечения когнитивных (когнитивность - способность к умственному восприятию и переработке внешней информации) нарушений, которые сопутствуют нейродегенеративным заболеваниям, таким, как болезнь Альцгеймера и Паркинсона.

При расщеплении белка FNDC5 образуется секретлируемый мышцами полипептид, состоящий из 112 аминокислот. Этот полипептид был назван ирисином по имени древнегреческой богини Ириды, которая являлась вестницей богов Олимпа (Зевса и Геры). Именно этот гормон является посредником между физическими нагрузками и различными тканями организма, в том числе БелЖТ и БурЖТ (рис. 6). Любопытно, что молекула ирисина весьма консервативна: структура ее у человека и мыши полностью идентична [23, 24].

Ирисин вырабатывается мышечной тканью не только при физической работе, но и при действии на организм холода. Так, при дрожании от холода в течение 10-15 минут вырабатывается такое же количество ирисина, как и при часовой езде на велосипеде со средней интенсивностью. Таким образом, ирисин передает информацию от работающих мышц к жировым тканям. Выдвинуто предположение, что ирисин возник в ходе эволюции как защита от критически низких для организма температур, когда единственным способом согреться была интенсивная мышечная работа. На холоде бурая жировая ткань сжигает до 30% всех запасов калорий. Это показывает, что в сочетании с диетой и физической активностью холодные воздействия могут быть использованы как для борьбы с ожирением, так и для поддержания умственных способностей. Люди, которые находились ежедневно в течение двух часов при умеренно холодных температурах (19°C) на протяжении шести недель, тратили значительно больше калорий, чем те, кто провёл это время в более теплой атмосфере. Таким образом, вырабатываясь в работающих мышцах, ирисин преобразует белую жировую ткань в бурую, в которой жир

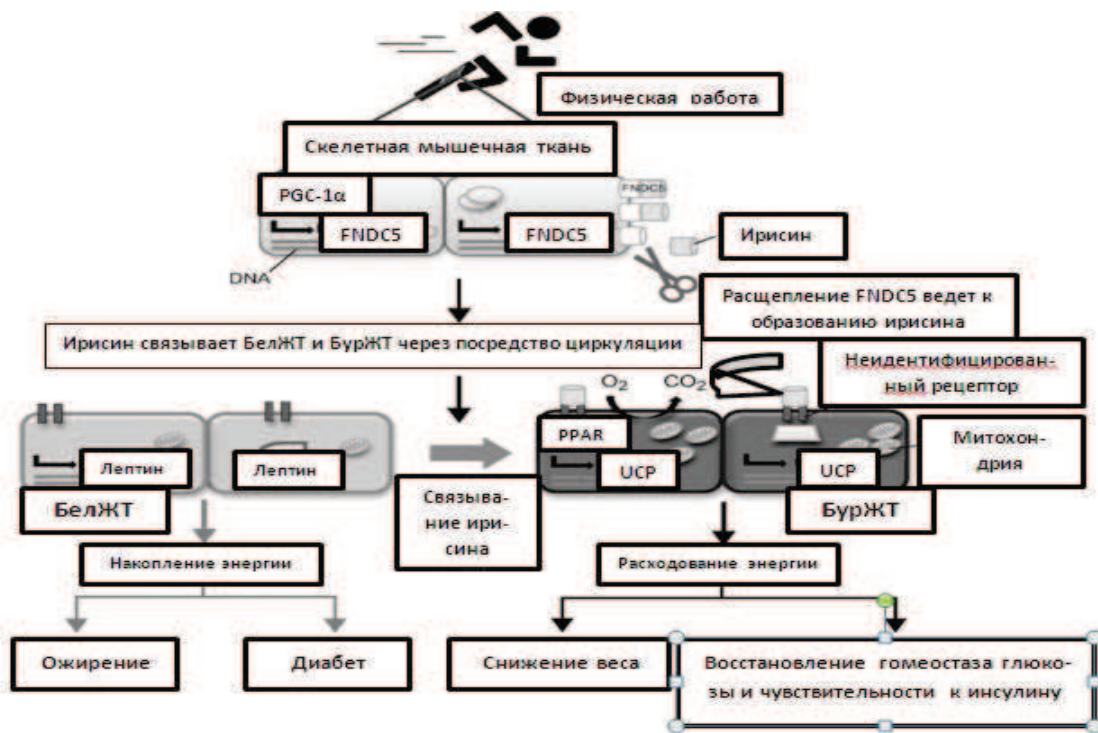


Рисунок 6 – Схема превращения белой жировой ткани под действием ирисина.

быстро расщепляется, используя на нужды терморегуляции.

Исследователи ирисина считают, что он может быть использован для лечения ряда болезней, которые в настоящее время считаются неизлечимыми. Предполагается, что этот гормон поможет при лечении ожирения, сахарного диабета II типа, онкологических заболеваний, гипертонической болезни, рака, а также нейродегенеративных заболеваний, таких, как болезнь Альцгеймера и Паркинсона.

Установлена связь между длиной теломеров хромосом и уровнем гормона ирисина в организме [22]. Теломеры - концевые участки хромосом, защищающие хромосомы от повреждений, но уменьшающиеся при каждом делении клетки. Ученые связывают старение и болезни именно с этим уменьшением и считают, что оно ухудшает качество передачи информации при делении клеток, в результате чего клетки изменяются и повреждаются. Люди с высоким уровнем ирисина имеют более длинные теломеры. Короткие теломеры ассоциированы со многими возрастными заболеваниями, в том числе раком, болезнями сердца и болезнью Альцгеймера. Таким образом, физические нагрузки, повышая уровень ирисина и поддерживая длину теломеров на

хорошем уровне, могут способствовать продлению жизни и улучшению ее качества.

Итак, можно считать установленным, что физические упражнения и холодовые воздействия ведут к образованию в мышцах ирисина, который способствует превращению белой жировой ткани в бурую (или в бежевую), что способствует уменьшению массы тела при ожирении, благотворно влияет на течение сахарного диабета II типа и ряда других болезней, ассоциированных со старением, а также улучшает когнитивные способности человека.

Литература

1. Вербовой, А. Ф. Лептин, резистин и оментин у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом II типа / А. Ф. Вербовой, Е. С. Соломонова, А. В. Пашенцева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2012. – № 3. – С. 52-59.
2. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты / О. Н. Ковалева [и др.] // Внутрішня медицина. – 2009. – № 3. – С. 18-26.
3. Берштейн, Л. М. Эндокринная функция жировой ткани, или как Вас теперь называть, мистер Ж? / Л. М. Берштейн // Природа. – 2005. – № 3.

- С. 9-14.
4. Косыгина, А. В. Адипоцитокينات в научной и клинической практике / А. В. Косыгина // *Ожирение и метаболизм*. – 2011. – № 1. – С. 32-39.
 5. Солнцева, А. В. Эндокринные функции жировой ткани / А. В. Солнцева // *Медицинские новости*. – 2009. – № 3. – С. 7-11.
 6. Чубриева, С. Ю. Жировая ткань как эндокринный регулятор (обзор литературы) / С. Ю. Чубриева, Н. В. Глухов, А. М. Зайчик // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 11, Медицина*. – 2008. – Вып. 1. – С. 32-43.
 7. Kershaw, E. E. Adipose tissue as an endocrine organ / E. E. Kershaw, J. S. Flier // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004 Jun. – Vol. 89, N 6. – P. 2548-2556.
 8. Стромальные клетки жировой ткани – пластический тип клеток, обладающих высоким терапевтическим потенциалом / Д. О. Трактуйев [и др.] // *Цитология*. – 2006. – Т. 48, № 2. – С. 83-94.
 9. Мяделец, О. Д. Морфофункциональная дерматология / О. Д. Мяделец, В. П. Адаскевич. – М. : Медицинская литература, 2006. – 752 с.
 10. Быков, В. Л. Цитология и общая гистология: функциональная морфология клеток и тканей человека / В. Л. Быков. – СПб. : Сотис, 1998. – 510 с.
 11. Руководство по изучению кожного покрова млекопитающих / В. Е. Соколов [и др.]. – М. : Наука, 1988. – 280 с.
 12. Клушенко, Е. П. Топография и васкуляризация бурой жировой ткани белой беспородной крысы / Е. П. Клушенко, О. Д. Мяделец // *X съезд Белорусского общества физиологов : тез. док.* – Минск, 2001. – С. 72-73.
 13. Мяделец, О. Д. Морфология бурой жировой ткани у лабораторных крыс / О. Д. Мяделец, Е. П. Клушенко // *Функциональная нейроморфология. Фундаментальные и прикладные исследования*. – Минск, 2001. – С. 334-337.
 14. Медведев, Л. Н. Бурая жировая ткань: молекулярные основы регулируемого термогенеза / Л. Н. Медведев, Е. И. Елсукова. – Красноярск : Амальгама, 2002. – 528 с.
 15. Медведев, Л. Н. Бурая жировая ткань человека / Л. Н. Медведев, Е. И. Елсукова // *Успехи физиологических наук*. – 2002. – Т. 33, № 2. – С. 17-29.
 16. Медведев, Л. Н. Влияние естественного перекорма молодняка на бурую жировую ткань / Л. Н. Медведев, Е. И. Елсукова // *Онтогенез*. – 1999. – Т. 30, № 1. – С. 61-63.
 17. Мурашкин, Т. В. Люминесцентная морфология межлопаточной бурой жировой ткани / Т. В. Мурашкин // *Экспериментальная и прикладная морфология : межвуз. сб. науч. тр.* – Чебоксары, 1988. – С. 80-84.
 18. PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis / P. Boström [et al.]. – *Nature*. – 2012 Jan. – Vol. 481, N 7382. – P. 463-468.
 19. Ferrer-Martínez, A. Mouse PeP: a novel peroxisomal protein linked to myoblast differentiation and development / A. Ferrer-Martínez, P. Ruiz-Lozano, K. R. Chien // *Dev Dyn*. – 2002 Jun. – Vol. 224, N 2. – P. 154-167.
 20. Афанасьев, Ю. И. Бурая жировая ткань / Ю. И. Афанасьев, Е. Д. Колодезникова. – Иркутск : ИГУ, 1995. – 184 с.
 21. Erickson, H. P. Irisin and FNDC5 in retrospect: An exercise hormone or a transmembrane receptor? / H. P. Erickson // *Adipocyte*. – 2013 Oct. – Vol. 2, N 4. – P. 289-293.
 22. Irisin Stimulates Browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling / Y. Zhang [et al.] // *Diabetes*. – 2014 Feb. – Vol. 63, N 2. – P. 514-525.
 23. Exercise Induces Hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 Pathway / C. D. Wrann [et al.] // *Cell Metabolism*. – 2013 Nov. – Vol. 18, N 5. – P. 649-659.
 24. Frcp1 and Frcp2, two novel fibronectin type III repeat containing genes / A. Teufel [et al.] // *Gene*. – 2002 Sep. – Vol. 297, N 1/2. – P. 79-83.

Поступила 31.09.2014 г.

Принята в печать 05.12.2014 г.

Сведения об авторах:

Мяделец О.Д. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Мяделец В.О. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Соболевская И.С. – к.б.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Кичигина Т.Н. – к.б.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии. E-mail: miadelets@gambler.ru – Мяделец Олег Данилович.