ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© Г.В. Семикова*, Ю.Ш. Халимов, А.Р. Волкова

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Жировая ткань присутствует практически во всех органах и тканях, а также формирует жировые депо, разнообразные по своим структурным и функциональным характеристикам. Жировая ткань крайне пластична; в течение жизни она претерпевает множество изменений и перестроек. С возрастом меняется соотношение различных типов жировой ткани и микроокружение адипоцитов, включая стромальный компонент, иммунные клетки и сосудистое русло. Кроме того, стратегии запасания энергии у молодых и пожилых людей отличаются. С возрастом даже в условиях нормальной массы тела наблюдается перераспределение жировой ткани в висцеральные депо, что усугубляет метаболические расстройства и способствует инсулинорезистентности. Наряду с увеличением провоспалительного потенциала и эндотелиальной дисфункцией старение жировой ткани увеличивает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Вместе с тем описанные изменения наблюдаются и при ожирении даже у сравнительно молодых пациентов. Предполагается, что особенности накопления липидов за счет гипертрофии адипоцитов влекут за собой развитие дисфункции жировой ткани, что отражается в изменении ее цитокинового и гормонального профиля. Подобные патологические процессы характерны для так называемого «метаболически нездорового» ожирения.
В представленном обзоре приведены современные сведения об изменениях, которым подвергаются различные типы жировой ткани с течением времени, а также о связи патофизиологических процессов с клиническими проявлениями, наблюдающимися при старении и дисфункции жировой ткани.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; белая жировая ткань; бурая жировая ткань; старение; адипогенез; метаболически нездоровое ожирение.

ADIPOSE TISSUE AGING: PATHOPHYSIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS

© Galina V. Semikova*, Yuri Sh. Khalimov, Anna R. Volkova

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Adipose tissue is one of the most spread tissues; it forms fat depots, varied in their structural and functional characteristics. Adipose tissue is plastic. During human's life, it undergoes many changes and restructuring. With age, the proportion of different types of adipose tissue and the microenvironment of adipocytes change, including the stromal component, immune cells and the microcirculation. In addition, energy storage strategies differ between younger and older adults. A redistribution of adipose tissue into visceral depots is observed even in patients with adequate body mass index. These changes aggravate metabolic disorders and contribute to insulin resistance. Along with increased proinflammatory potential and endothelial dysfunction, aging of adipose tissue increases the risk of cardiovascular outcomes. At the same time, the described changes are also observed in obesity, even in relatively young patients. It is assumed that the peculiarities of lipid accumulation due to adipocyte hypertrophy entail the development of dysfunction of adipose tissue, which is reflected in changes in its cytokine and hormonal profile. Such pathological processes are characteristic of the so-called "metabolically unhealthy" obesity.
This review provides current knowledge about the changes that different types of adipose tissue undergo over time, as well as the connection between pathophysiological processes and clinical manifestations observed with aging and dysfunction of adipose tissue.

KEYWORDS: obesity; white adipose tissue; brown adipose tissue; aging; adipogenesis; metabolically benign obesity.

ВВЕДЕНИЕ

Жировая ткань (ЖТ) занимает в организме человека до 15–20% у мужчин и до 25–30% у женщин. При морбидном ожирении массовая доля ЖТ может составлять более 70%. Сложно найти ткань, столь разнообразную по своему строению, происхождению, а также локализации — в том или ином виде скопления ЖТ присутствуют практически во всех органах, формируя так называемые жировые депо. Функции жировой ткани многочисленны: она отмечает за накопление энергии, несократительный термогенез, защищает внутренние органы от механического и термического повреждения, служит источником множества гормонов и цитокинов, участвует в гемопоэзе и ремоделировании костной ткани, способствует секреции грудного молока. Что немаловажно, именно жировая ткань является «полем боя» в развитии метаболических нарушений, ассоциированных со старением.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2025
Received: 13.12.2023. Accepted: 25.02.2024.
CC BY NC ND

Вместе с тем ЖТ онтогенетически и функционально весьма неоднородна, так как развивается из различных зачатков: в частности, адипоциты подкожной жировой клетчатки образуются из мезенхимальных и гемопоэтических клеток, а адипоциты, локализующиеся в краниофациальной области, происходят из нейроэктодермы. Помимо этого, в качестве предшественников адипоцитов могут выступать фибробласты, клетки эндотелия и перициты. Более того, адипоциты различного происхождения нередко составляют одно жировое депо [1]. Дифференцировка адипоцитов происходит под влиянием сложных эндокринных и паракринных механизмов, существенное влияние оказывает и стромальный компонент ткани, а также иммунный состав отдельно взятого жирового депо. Гормональное влияние на рост и дифференцировку адипоцитов представлено в первую очередь инсулином, кортизолом, соматотропным гормоном, лептином и адипонектином, причем эффекты гормонов могут различаться в зависимости от локализации жирового депо [2]. В настоящее время с учетом выраженной гетерогенности жировых депо каждое из них может быть рассмотрено как отдельный эндокринный орган. Особенности происхождения адипоцитов и строение жировой клетчатки лежат в основе как функциональных особенностей, так и возрастных изменений жировой ткани различных локализаций.

Возникающие в пожилом возрасте перераспределение жировых депо, функциональные нарушения адипоцитов, изменения их соотношения и профиля секретируемых цитокинов играют значительную роль в развитии множества заболеваний [3, 4].

ВИДЫ, СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

В настоящее время известно несколько видов ЖТ, состоящих из белых, бежевых, бурых, желтых и розовых адипоцитов. Белые, бежевые и бурые адипоциты в жировых депо организма встречаются в разном соотношении. Желтые адипоциты формируют желтый костный мозг, регулируют процессы костного ремоделирования и гемопоэза. Розовые адипоциты, находящиеся в молочных железах, обеспечивают энергией другие ткани молочной железы и синтез компонентов грудного молока. Таким образом, жировая ткань должна рассматриваться не как единый орган, а как множество органов с различным происхождением, клеточным составом и, как следствие, функциональными особенностями.

Белая жировая ткань (БЖТ), содержащая 50–80% зрелых белых адипоцитов, обеспечивает накопление энергии путем запасания ее в форме триглицеридов, а также активно вовлечена в углеводный и липидный виды обмена, обеспечивает механическую и тепловую защиту и широкий спектр эндокринных и метаболических воздействий. БЖТ имеет хорошо выраженное сосудистое русло, что необходимо для активного рекрутирования мезенхимальных стволовых клеток и их дальнейшей дифференцировки по пути преадипоцитов [5].

БЖТ распределена по подкожным (более 80%) и многочисленным висцеральным жировым депо, причем подкожные преадипоциты имеют высокую пролиферативную активность и способны очень быстро накапливать липиды, а для висцеральных адипоцитов характерен высокий темп липолиза и повышенная склонность к апоптозу [6]. Подкожная жировая клетчатка (ПЖК), помимо белых адипоцитов, также содержит бежевые адипоциты, способные как к накоплению липидов в виде капель, так и к термогенезу [7]. В бежевых адипоцитах митохондрий больше, чем в белых, но меньше, чем в бурых, а содержание белка UCP-1 (uncouple protein 1 — разобщающий белок-1, термогенин) в неактивированных бежевых адипоцитах также сравнительно невелико. Количество митохондрий и содержание UCP-1 в бежевых адипоцитах повышается лишь в ответ на адренергическую активацию, приводя к так называемому браунингу (от английского «browning») — резкому увеличению количества митохондрий, что дает им возможность участвовать в поддержании энергетического и температурного гомеостаза. Количество бежевой жировой ткани у животных возрастает под влиянием миокинов, выделяющихся при физической активности; подобный эффект у людей в настоящее время еще не доказан.

Висцеральный жир составляет до 20% ЖТ у мужчин и до 10% у женщин, количество бежевых адипоцитов в нем невелико. Он может быть локализован в средостении (интраторакальный), вокруг сердца (эпикардиальный), желудка (эпигастральный), кровеносных сосудов (периваскулярный), а также способен проникать в паренхиматозные органы и мышечную ткань [8]. Эпикардиальный и перикардиальный жир является объектом пристального внимания исследователей, поскольку содержит более 20% иммунных клеток и активно участвует в процессах воспаления, внося вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Распределение основных жировых депо представлено на рис. 1.

Бурая жировая ткань отвечает за «несократительный» термогенез (что объясняет ее второе название — «термогенная жировая ткань»), активно участвует в жировом и углеводном видах обмена, секретирует широкий спектр адипокинов. Данный тип ЖТ состоит преимущественно из бурых адипоцитов, содержащих большое количество митохондрий, цитохромы на поверхности которых и придают характерный цвет, а содержание UCP-1 достигает 30%. Бурая ЖТ также активно васкуляризирована и снабжена окончаниями симпатических нервов, регулирующих ее метаболическую активность [9].

У взрослого человека доля бурой ЖТ сравнительно невелика — до 1,5% от массы тела (у новорожденных — до 5%). Локализуется она преимущественно в надключичной области), небольшое количество содержится также в области мышц и сосудов шеи и грудной клетки, жировых комочках щек, в области подмышек, брюшной полости, средостении и по ходу позвоночника, а также возле ряда внутренних органов: поджелудочной железы, печени, почек, надпочечников, селезенки (рис. 1). В ходе взросления организма число клеток бурой ЖТ в перечисленных зонах постепенно уменьшается (на один бурый адипоцит приходится 100–200 белых) [10]. В то время как у детей в бурой ЖТ преобладают мультилокулярные адипоциты, у взрослого человека содержатся как мультилокулярные, так и унилокулярные клетки с более высоким содержанием липидов. Хроническая норадренергическая стимуляция приводит не только к увеличению экспрессии UCP-1, но и активирует гиперплазию и гипертрофию бурых адипоцитов. Кроме того, в бурой ЖТ выявлена высокая активность дейодиназы 2 типа,

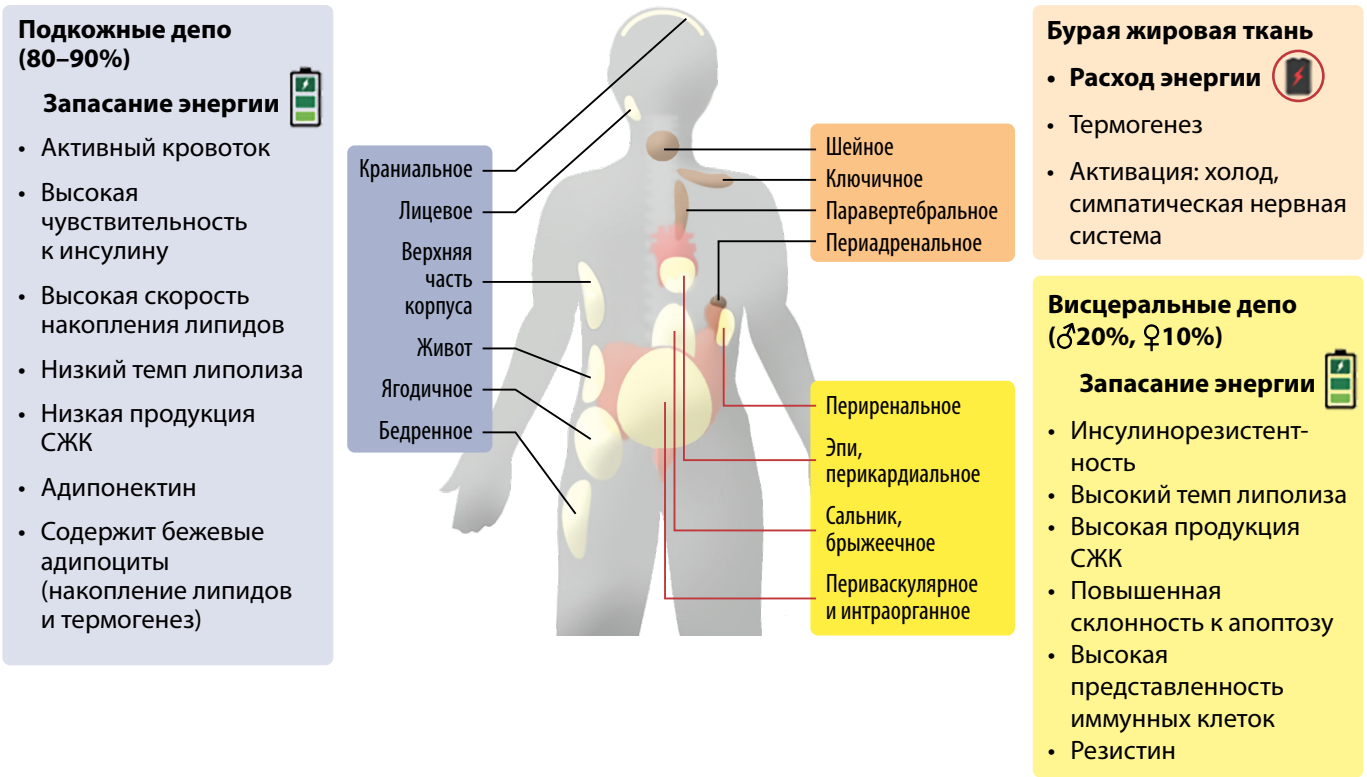

Рисунок 1. Распределение и функции основных жировых депо в организме человека.
СЖК — свободные жирные кислоты.

Figure 1. Distribution and functions of the fat depots in the human body.

что увеличивает чувствительность к адренергическим влияниям через β3-адренорецепторы, опосредующие липолиз и терморегуляцию. К эндокринной стимуляции бурых (и бежевых) адипоцитов приводит действие инсулина, лептина, адипонектина, глюкагоноподобного пептида-1, эстрадиола, натрийуретических пептидов [7]. Бурая ЖТ активно участвует в регуляции углеводного и липидного видов обмена, оказывает влияние на развитие инсулинорезистентности и стеатоза печени. Так, в работе Shankar K. установлено, что трансплантация бурой ЖТ животным, находящимся на высокожировой диете, приводит к снижению массы тела и уменьшению выраженности воспаления в ЖТ; кроме того, у подопытных животных возросла чувствительность к инсулину по сравнению с контрольной группой. С другой стороны, удаление депо бурой ЖТ вызывало увеличение массы тела, рост уровня воспалительных маркеров жировой ткани и инсулинорезистентности [11]. Помимо этого, бурая ЖТ вносит вклад в работу иммунной системы и влияет на развитие костной и мышечной тканей [12, 13]. Количество термогенных адипоцитов и их активность снижены как у пожилых людей, так и у больных ожирением и сахарным диабетом (СД), что обусловлено нарушением клеточной пролиферации и дифференциации преадипоцитов, а также активацией апоптоза [14].

СТАРЕНИЕ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Старение — это неизбежный биологический процесс, характеризующийся постепенным накоплением различных повреждений на всех уровнях: молекулярном, клеточном, тканевом и, как следствие, органном. Хорошо известны патологии, сопровождающие старение сердечно-сосудистой системы; возраст является немодифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. С возрастом снижается скорость клубочковой фильтрации, уменьшается минеральная плотность костей, половые железы подвергаются постепенной инволюции, возникают ассоциированные со старением нарушения когнитивных и мнестических функций. Однако представления о старении жировой ткани в настоящее время еще остаются разрозненными. Вероятно, это связано именно с неоднородностью, различным морфологическим составом и функциями отдельных жировых депо.

Старение ЖТ необходимо рассматривать как многокомпонентный процесс, параллельно происходящий в разных жировых депо на фоне системной воспалительной реакции. Возрастные изменения ЖТ заключаются в перераспределении белой жировой ткани и ее эктопическом накоплении, а также «отбеливании» бурой ЖТ. Эти процессы у пожилых людей протекают на фоне оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и различных взаимоотягощающих коморбидных состояний. Старение адипоцитов, вызывающее возрастное увеличение концентрации провоспалительных факторов, приводит к нарушениям метаболизма, сердечно-сосудистым заболеваниям и когнитивным нарушениям.

Системная хроническая воспалительная реакция является одной из наиболее важных характеристик старения, а ЖТ считается одним из основных источников системных воспалительных факторов [15]. В частности, показано, что уровень интерлейкина 6 (IL-6) и фактора некроза опухолей-α (ФНО-α), секретируемых жировой

тканью, увеличивается с возрастом. Стоит отметить, что действие IL-6 зависит от места его локального синтеза: так, синтез этого же цитокина в мышечной ткани приводит к усилению окисления жирных кислот, миогенезу, способствует захвату глюкозы миоцитами и росту мышечной ткани. Напротив, повышение уровня IL-6 в БЖТ и печени способствует развитию инсулинорезистентности за счет снижения активности фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора-1, вследствие чего тормозится захват глюкозы адипоцитами. Известно, что уровень IL-6 сыворотки крови повышен у пациентов с СД 2 типа (СД2); при этом до 35% всего IL-6 синтезируется именно в ЖТ, что дает основание считать ожирение хроническим воспалительным заболеванием. [16, 17]. Изменение секреторной активности ткани в пользу провоспалительных цитокинов в настоящее время описывается как SASP (senescence associated secretory phenotype, ассоциированный со старением секреторный фенотип). Функция SASP заключается в рекрутировании и активации иммунных клеток (в первую очередь макрофагов и NK-клеток) вокруг стареющих клеток с целью их быстрой элиминации. Однако с возрастом количество стареющих адипоцитов значительно увеличивается, в жировой ткани персистирует большое количество активированных иммунных клеток. На фоне системного воспаления снижается чувствительность к инсулину и подавляется дифференцировка клеток во всех типах ЖТ [18]. Привлеченные хемоаттрактантами макрофаги «воспалительной» популяции (M1-макрофаги) окружают мертвые или умирающие адипоциты и образуют типичную коронообразную структуру, которая может быть использована для количественной морфологической оценки выраженности воспаления в жировой ткани [19]. Помимо макрофагов, в стареющей жировой ткани существенно увеличивается содержание CD4+ и CD8+ клеток (данный механизм больше характерен для висцеральной ЖТ) [20].

Окислительный стресс, выраженность которого нарастает как при старении, так и при ожирении, сопровождается выделением активных форм кислорода (АФК). Экспериментально было установлено, что АФК участвуют в дифференцировке адипоцитов, приводя к усилению накопления внутриклеточных липидов и увеличению размера зрелых адипоцитов [21]. АФК усиливают привлечение иммунных клеток в ЖТ, усугубляют инсулинорезистентность и поддерживают процессы воспаления [22]. Таким образом, ЖТ является связующим звеном между возрастным воспалением и метаболической дисфункцией.

СТАРЕНИЕ БЕЛОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Как известно, количество адипоцитов в жировых депо у человека ограничено. Тем не менее в той или иной степени адипогенез продолжается и во взрослом возрасте, при этом если в висцеральных жировых депо индуцирующим фактором адипогенеза является переедание, то для запуска данного процесса в мышцах, костном мозге, дерме требуется более серьезное и опасное воздействие: радиация, ранения, истощение, мышечная дистрофия (рис. 2). В норме активность адипогенеза

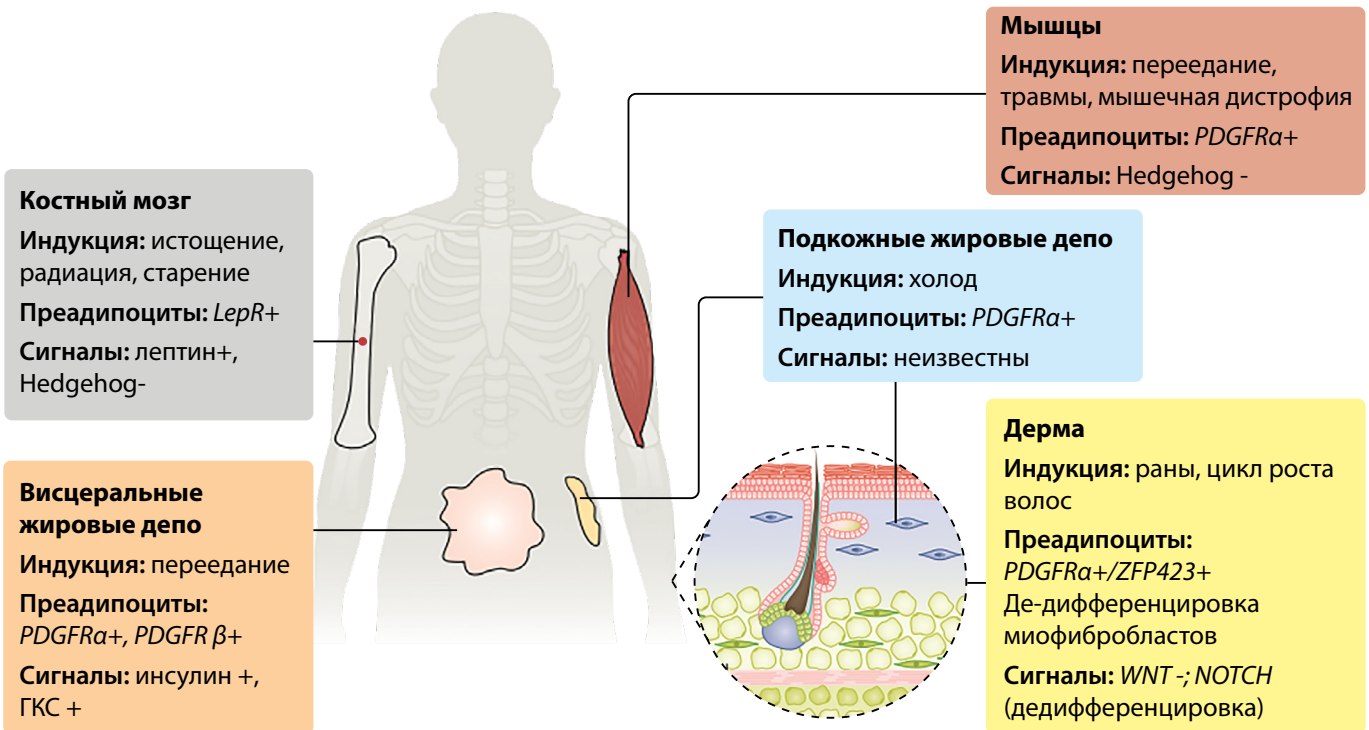

Рисунок 2. Адипогенез у взрослых (адаптировано из Ghaben, 2019) [1].

ГКС — глюкокортикостероиды, PDGFR-α/β — рецептор фактора роста тромбоцитов-α/β, LepR+ — рецепторы к лептину, ген hedgehog (sonic hedgehog) — один из ключевых генов раннего эмбриогенеза, WNT и NOTCH — сигнальные пути дифференцировки клеток, ZFP423 — Zinc Finger Protein 423.

Figure 2. Adipogenesis in adults (adapted from Ghaben, 2019).

Рисунок 3. Влияние старения и ожирения на белую жировую ткань.

SASP — Senescence associated secretory phenotype (ассоциированный со старением секреторный фенотип); ФНОα — фактор некроза опухоли α, IL-6 — интерлейкин-6.

Figure 3. Effects of aging and obesity on white adipose tissue.

в указанных локализациях минимальна и находится под полигенным контролем.

Известно, что количество ЖТ имеет тенденцию увеличиваться в среднем возрасте и несколько уменьшаться в пожилом и старческом, что сопровождается перераспределением жира из подкожных жировых депо в висцеральные [23, 24, 25]. У женщин в постменопаузе и пожилых мужчин наблюдается значительное снижение процента жира на ногах и его увеличение в области живота [26]. Накопление висцеральной ЖТ является фактором риска возрастных заболеваний обмена веществ, а подкожная ЖТ имеет кардиопротективную функцию [27].

Основным механизмом увеличения объема и массы ЖТ при ожирении у взрослых является гипертрофия адипоцитов [28]. Цитокиновый профиль гипертрофированных адипоцитов характеризуется высокой провоспалительной активностью за счет повышения экспрессии ФНО-α, IL-6 и других, в то время как секреция адипонектина в этих условиях снижена. В условиях гипертрофии адипоцитов и усиления локального воспаления нарушаются процессы ангиогенеза, что приводит к гипоксии, ишемическому некрозу и апоптозу адипоцитов. Гибель клеток и гиперпродукция моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 гипертрофированными адипоцитами приводит к инфильтрации жировой ткани активированными макрофагами, что увеличивает экспрессию провоспалительных цитокинов, а также способствует формированию и усилению инсулинорезистентности. В описанных условиях (гибель адипоцитов, гипоксия) прогрессивно нарастает доля фибробластов, а клетки-предшественники адипоцитов могут менять программу дифференцировки от адипогенеза к фиброгенезу [29, 30]. Таким образом, создаются условия для избыточного отложения коллагена во внеклеточном матриксе, что меняет механические свойства стромы, снижает пластичность подкожно-жировой клетчатки и усугубляет гипоксию адипоцитов. Схожие изменения (гиперпродукция провоспалительных цитокинов, общая склонность к преобладанию фибротических процессов) наблюдается у человека и с возрастом. Жесткая, переполненная коллагеном строма оказывает давление на адипоциты, вызывая стресс на клеточном уровне, а нарушение кровотока усугубляет гипоксию и препятствует рекрутированию стволовых клеток для дальнейшей дифференцировки в зрелые адипоциты. В описанных условиях механически ограничивается способность адипоцитов к накоплению липидов: по результатам некоторых исследований, диаметр адипоцитов подкожно-жировой клетчатки обратно пропорционален степени фиброза [31]. Процесс старения белой жировой ткани схематично представлен на рис. 3.

Установлено, что процесс старения и сопутствующее ему нарушение пластичности подкожной ЖТ тесно связаны с инсулинорезистентностью. В экспериментах на мышах лечение ожирения эффективно предотвращало развитие ряда возрастных метаболических нарушений, включая инсулинорезистентность.

Таким образом, усиление процессов апоптоза и снижение количества преадипоцитов наряду с усилением воспаления и фиброза влекут за собой потерю пластичности подкожных жировых депо. Ограничение их вместительной способности приводит к тому, что липиды неизбежно накапливаются в висцеральных жировых депо — пери- и эпикардиально, вокруг печени, поджелудочной железы, крупных сосудов. Как было указано ранее, висцеральные жировые депо имеют несколько иной клеточный состав — в частности, до 20% клеток в них представлены клетками иммунной системы, что приводит к усилению воспалительных процессов. По мнению ряда исследователей, ограничение вместимости адипоцитов ПЖК является основной причиной метаболических осложнений, связанных с возрастом и ожирением [28, 31, 32]. Накопление висцеральной жировой ткани также ассоциировано со значительным повышением ФНО-α, IL-6, С-реактивного белка, факторов хемотаксиса моноцитов [33].

Адипоциты висцеральных жировых депо, куда в описанных условиях начинает транспортироваться основная масса нутриентов, имеют больший диаметр, но сниженную чувствительность к инсулину по сравнению с адипоцитами подкожных жировых депо [31]. Вследствие снижения физиологического воздействия инсулина в висцеральной ЖТ увеличивается концентрация свободных жирных кислот (СЖК), которые поступают в печень по воротной вене. СЖК усиливают оксидативный стресс и поддерживают воспалительные процессы. Высокая концентрация СЖК опосредует токсическое влияние на печень, что описывается термином «липотоксичность» [34]. Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, сопровождающаяся процессами воспаления, усугубляет процессы формирования инсулинорезистентности и существенно повышает риск СД2. Висцеральное ожирение ассоциировано с гипертриглицеридемией, увеличением доли липопротеинов низкой и очень низкой плотности, снижением доли липопротеинов высокой плотности [35]. Вследствие этих причин увеличение висцеральных жировых депо в настоящее время считается одним из ведущих факторов риска инсулинорезистентности, СД2, сердечно-сосудистых заболеваний и смерти [36, 37, 38]. Эти известные клинические данные подтверждаются результатами исследований на животных: накопление именно висцерального, а не подкожного жира у стареющих мышей приводило к повышению активности фибробластов в сердце, процессам ремоделирования с нарушениями сердечных функций [39]. У пожилых людей накопление висцерального жира отрицательно влияет на функцию дыхательной системы [40]. Количество висцеральной жировой ткани оказывает влияние на состояние центральной нервной системы и связано с процессами старения головного мозга. Так, по данным Debette, у пожилых людей объем висцерального жира отрицательно коррелирует с общим объемом головного мозга [41]. По результатам работы Chiba, у пожилых людей перераспределение жировой ткани в пользу висцеральных жировых депо ассоциировано с развитием когнитивных нарушений [42]. В исследовании Nyberg увеличение висцерального жира оказывало негативное влияние на мнестические функции, объем подкоркового серого вещества и гиппокампа [43]. В эксперименте Shin, выполненном на стареющих мышах, выраженность воспалительных процессов в висцеральном жире была связана со структурными изменениями головного мозга, а хирургическое удаление висцерального жира значительно улучшало восстановление после ишемического повреждения головного мозга [44].

СТАРЕНИЕ БУРОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Старение бурой ЖТ включает в себя объемную атрофию, снижение функции митохондрий и пониженную активность UCP-1 — процессы, сочетание которых названо «побелением» бурой ЖТ (в противоположность «браунингу» белой ЖТ [45]. Бурая ЖТ исходно состоит как из бурых, так и из белых адипоцитов, причем с возрастом доля последних увеличивается. Помимо этого, оставшиеся бурые адипоциты вследствие снижения митохондриальной активности избыточно накапливают триглицериды, что фенотипически приближает их к «белым» адипоцитам [46]. Вероятно, описанные изменения, характеризующие «побеление» бурой жировой ткани, могут отражаться и на обменных процессах. Так, крупные исследования выявили связь между бурой жировой тканью и выраженностью метаболических и сердечно-сосудистых расстройств. В работе T. Becher (n=14 923) пациентам проводили позитронно-эмиссионную компьютерную томографию (ПЭТ-КТ) с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) в рамках диагностики онкологических заболеваний. У большей части пациентов визуализировалась и бурая жировая ткань (n=9853). У этих пациентов доля бурой ЖТ отрицательно коррелировала с возрастом (Rs=-0,9850; p<0,0001) и ИМТ пациентов (Rs=-0,9032; p<0,0001). У пациентов с бурой ЖТ по сравнению с лицами без бурой ЖТ (n=5070) значимо реже выявлялись СД2 (4,6% и 9,5%, p<0,0001) и дислипидемия (18,9% и 22,2%, p<0,0001). У описанных пациентов также реже встречались нарушения сердечного ритма по типу фибрилляции/трепетания предсердий (2,8% и 3,6%, p=0,0050), ишемическая болезнь сердца (3,1% и 4,9%, p<0,0001), цереброваскулярные заболевания (2,1% и 2,8%, p=0,0088), застойная сердечная недостаточность (1,0% и 2,0%, p<0,0001) и артериальная гипертензия (26,7% и 30,7%, p<0,0001) [47].

Исследования, проведенные на животных, указывают на нарушение дифференцировки клеток-предшественников бурой ЖК у стареющих мышей [48]. В работе Gonçalves, посвященной морфологическому исследованию бурой ЖТ, у стареющих мышей отмечалось снижение количества липидных капель из-за их слияния, увеличение размера бурых адипоцитов. Изменение бурой ЖТ касается не только морфологических изменений: бурые адипоциты при старении частично утрачивают способность к экспрессии UCP-1 в ответ на холодовую стимуляцию [49]. Подобные изменения выявляются и у пациентов с лишним весом: так, в исследовании van Marken Lichtenbelt активность бурой жировой ткани у тучных лиц была значительно ниже, чем у худых (рис. 4) [50].

На серии изображений представлено вариабельное накопление препарата у лиц с разной массой тела. Верхний ряд — худощавые лица с высоким уровнем активности бурой жировой ткани (>500 кБк), в среднем ряду — средний уровень активности, в нижнем ряду — тучные субъекты с самым низким уровнем активности (<100 кБк).

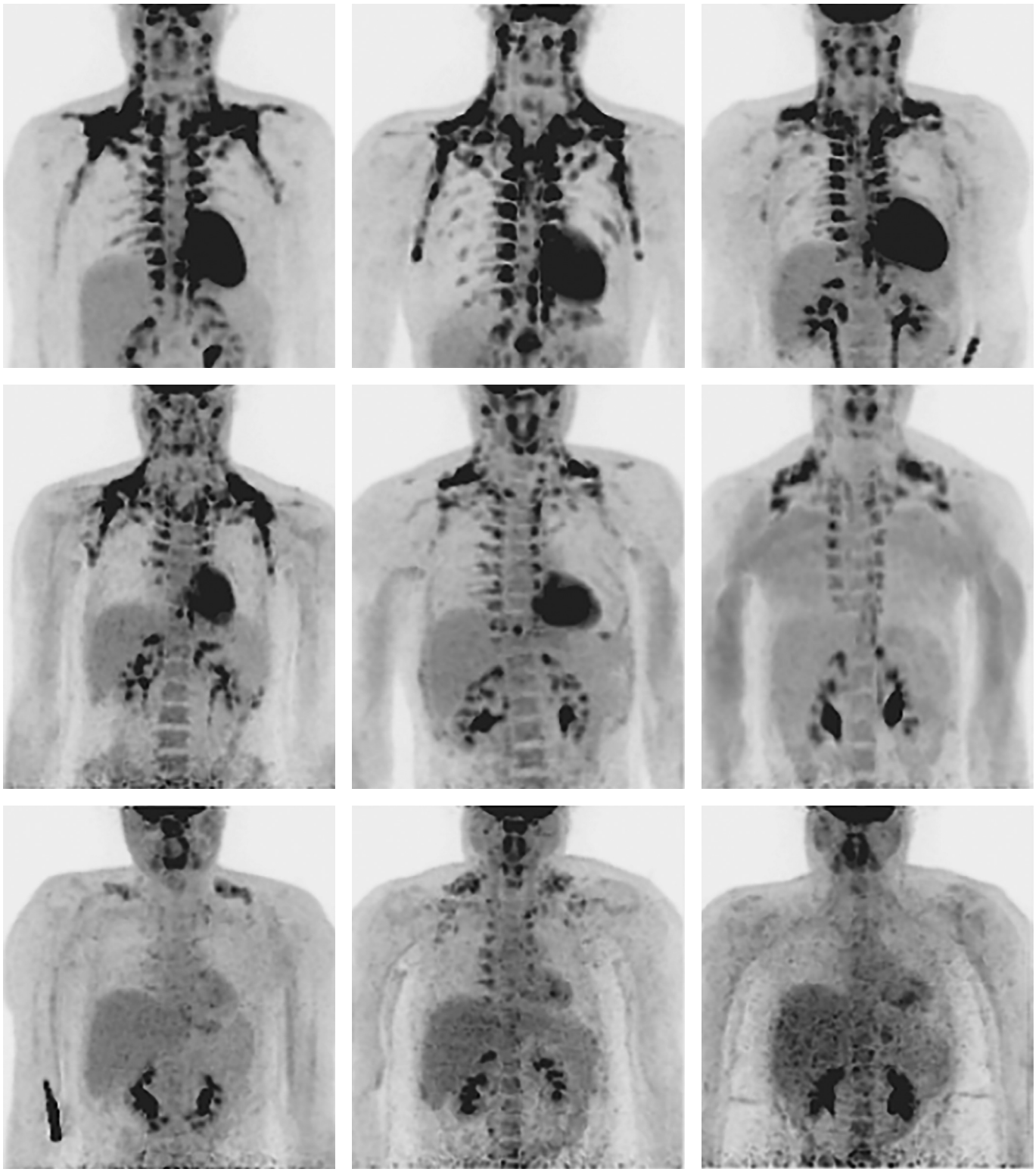

Рисунок 4. Выявление бурой жировой ткани по данным ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ у пациентов с различной массой тела в исследовании van Marken Lichtenbelt WD (2009) [50].

Figure 4. Detection of brown adipose tissue according to 18F-FDG PET-CT in patients with different body weights in the van Marken Lichtenbelt WD study (2009) [47].

Поскольку UCP-1 очень чувствителен к провоспалительным сигналам, высокая экспрессия воспалительных факторов также ухудшает термогенную активность бурых адипоцитов. Эксперименты Sakamoto указывают на значительно сниженный уровень UCP-1 в бурой ЖТ, инфильтрированной макрофагами M1-популяции и имеющей высокий уровень экспрессии ФНО-α [51]. Влияние окислительного стресса в бурой ЖК приводит к порочному кругу увеличения производства активных форм кислорода, еще больше усиливая окислительное повреждение, что ускоряет митохондриальное старение бурых адипоцитов. Существует теория, что уменьшение количества бурых адипоцитов и снижение экспрессии UCP-1 может быть связано и со снижением симпатической активности [52]. По меньшей мере это может быть отчасти верно для пожилых пациентов,

длительно получающих препараты из группы адреноблокаторов.

Особенности воспалительной реакции на уровне бурой ЖТ заключаются в том, что она обладает способностью временно «сопротивляться» воспалению — в частности при ожирении, индуцированном высококалорийным питанием, в исследовании Fitzgibbons уровень микро-РНК иммунных клеток в бурой ЖК был значительно ниже, чем в белой ЖТ [53]. Тем не менее развивающаяся в ходе системной воспалительной реакции на фоне старения высокая концентрация ФНО-α приводит к инсулинорезистентности и в бурых адипоцитах. Таким образом, прогрессирующее воспаление, оксидативный стресс на фоне старения и ожирения приводят к изменению не только морфологии, но и функциональных характеристик бурой ЖТ.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Описанные ранее процессы накопления ЖТ за счет гипертрофии адипоцитов приводят к активации воспалительных процессов и перераспределению ЖТ из подкожных в висцеральные жировые депо, в то время как рекрутирование клеток с их дальнейшей дифференцировкой в преадипоциты и адипоциты позволяет дольше сохранить нормальную архитектонику и микроокружение здоровой белой жировой ткани. Таким образом, различные механизмы депонирования липидов лежат в основе метаболически здорового и нездорового ожирения. Именно последнее ассоциировано с развитием ряда метаболических и сердечно-сосудистых расстройств (рис. 5).

Необходимо помнить, что условное метаболическое здоровье, наблюдаемое у ряда пациентов с ожирением, не является бесконечным ресурсом. По мере истощения пула периваскулярных адипоцитов возможность накопления липидов путем гиперплазии неизбежно сменяется гипертрофией уже имеющихся адипоцитов с дальнейшим развитием дисфункции жировой ткани. Помимо этого, даже здоровый метаболический профиль и благоприятное сочетание генов, отвечающих за чувствительность к инсулину и функцию эндотелия, не защищают человека от течения времени. Процессы старения, оксидативный стресс, воспалительная реакция и преобладание процессов фиброза негативно воздействуют как на сердечно-сосудистую систему, так и на жировую ткань; чем больше представленность последней, тем большая нагрузка ложится на основные органы и системы организма. Таким образом, известная U-образная кривая выживаемости пожилых пациентов в зависимости от массы тела остается прежней: чем больше ИМТ, тем хуже выживаемость среди пожилых пациентов. Рекомендации относительно снижения массы тела у пациентов с СД2, артериальной гипертензией, дислипидемией остаются важной составляющей лечения.

Сравнительно новым взглядом являются попытки индуцировать «побурение» БЖТ за счет бежевых адипоцитов, а также повысить активность бурой жировой ткани. Известно, что бурые адипоциты повышают свою активность в ответ на холодовую стимуляцию и симпатическую активацию. Данные относительно ответа бежевых адипоцитов получены преимущественно на животных моделях; так, у мышей бежевые адипоциты активно накапливают митохондрии в ответ не только на указанные стимулы, но и при физической нагрузке. Убедительного подтверждения подобной реакции бежевых адипоцитов у людей в настоящее время не получено, что отчасти связано с отсутствием единого протокола исследования активности бурой и бежевой жировой ткани. На сегодняшний день обсуждается не только ПЭТ с 18F-ФДГ, но и с 11C-ацетатом и рядом жирных кислот (поскольку изучаемые адипоциты активно вовлечены в их

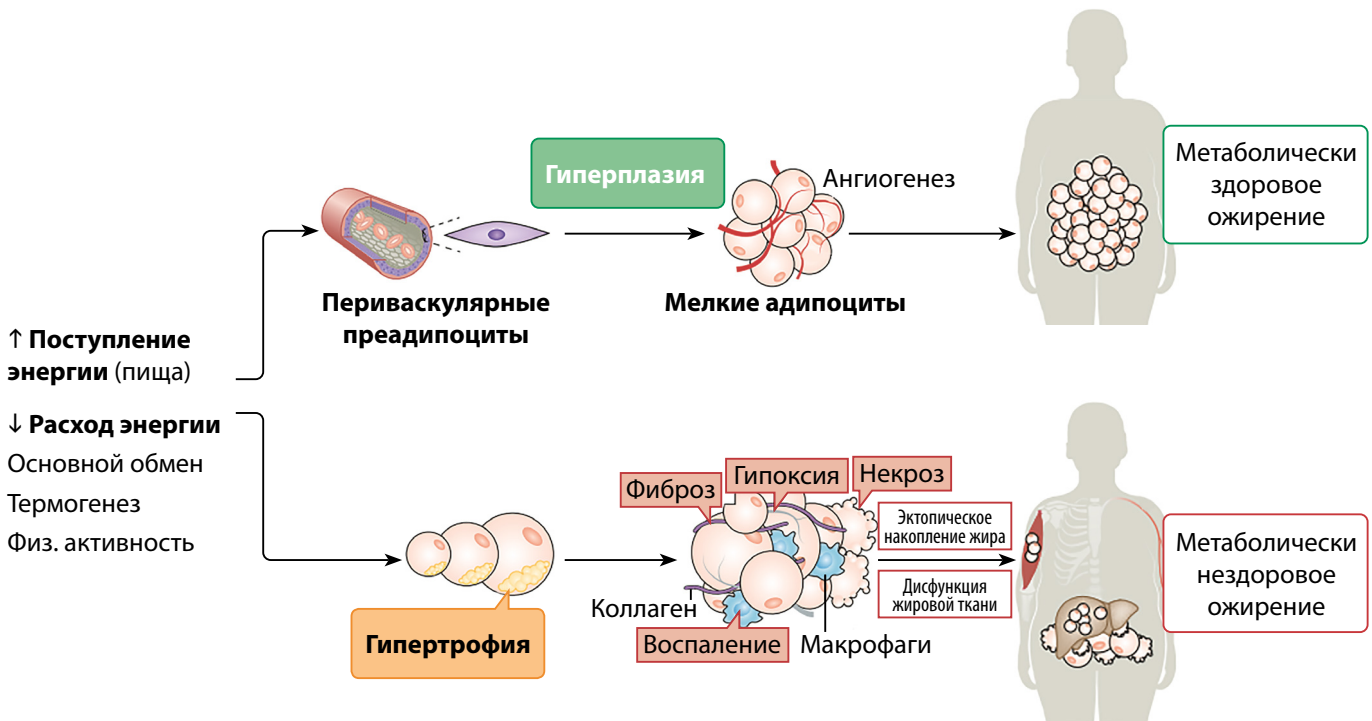

Рисунок 5. Механизмы формирования метаболически здорового и нездорового ожирения. Адаптировано из Ghaben (2019) [1].

Figure 5. Mechanisms of metabolically healthy and unhealthy obesity. Adapted from Ghaben (2019).

метаболизм), а также методы, основанные на изучении митохондриального дыхания и норэпинефринтранспортирующего белка. Активно изучаются методы МР-спектрометрии и визуализации, предлагается детальное изучение кровотока основных депо бурой жировой ткани, а также использование для исследований таргетных веществ, специфических для бурой ЖТ. Указанные методы в настоящее время широкого применения не получили в связи с их малой доступностью и опытом применения преимущественно в эксперименте [54]. Некоторый интерес имеют фармакологические агенты, потенциально способные повлиять на «побурение» бежевых адипоцитов и замедлить «побеление» бурой жировой ткани. Исследования на эту тему продолжаются. Известно, что в первый год жизни алкилглицерины грудного молока препятствуют переходу бежевых адипоцитов ребенка в белые, однако у взрослых людей этот механизм инактивирован [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как старение, так и ожирение оказывает негативное влияние на архитектонику и функции белой и бурой жировой ткани. Важным методом борьбы с метаболическими расстройствами, сопровождающими старение, является поддержание адекватной массы тела и чувствительности к инсулину за счет рационального питания, дозированной физической нагрузки и, при необходимости, медикаментозных и хирургических методов лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Семикова Г.В. — написание статьи, Халимов Ю.Ш. — концепция статьи, редактура, внесение правок; Волкова А.Р. — редактура, внесение правок. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ghaben AL, Scherer PE. Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019. doi: https://doi.org/10.1038/s41580-018-0093-z
2. Ambele MA, Dhanraj P, Giles R, Pepper MS. Adipogenesis: A Complex Interplay of Multiple Molecular Determinants and Pathways. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4283. doi: https://doi.org/10.3390/ijms21124283
3. Liu Z, Wu KKL, Jiang X, Xu A, Cheng KKY. The role of adipose tissue senescence in obesity- and ageing-related metabolic disorders. *Clin Sci*. 2020;134(2):315-330. doi: https://doi.org/10.1042/CS20190966
4. Tchkonia T, Morbeck DE, Von Zglinicki T, et al. Fat tissue, aging, and cellular senescence. *Aging Cell*. 2010. doi: https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2010.00608.x
5. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev*. 2010;11(1):11-18. doi: https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x
6. Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2019;129(10):3990-4000. doi: https://doi.org/10.1172/JCI129187
7. Романцова Т.И. Жировая ткань: цвета, депо и функции // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 282-301. [Romantsova TI. Adipose tissue: colors, depots and functions. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):282-301. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/omet12748
8. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7. doi: https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022
9. Афанаскина Л.Н., Деревцова С.Н., Синдеева Л.В. и др. Бурая жировая ткань: особенности биологии, участие в энергетическом обмене и ожирении (обзор литературы) // *Вестник РАМН*. — 2020. — Т. 75. — № 4. — С. 326–330. [Afanaskina L.N., Derevtsova S.N., Sindeeva L.V. et al. Brown adipose tissue: features of biology, participation in energy metabolism and obesity. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(4):326–330. (In Russ.)] doi: http://doi.org/10.15690/vramn1316
10. Мяделец О.Д., Мяделец В.О., Соболевская И.С., и др. Белая и бурая жировые ткани: взаимодействие со скелетной мышечной тканью // *Вестник ВГМУ*. — 2014. — Т. 13. — № 5. — С. 35–44 [Myadelets O.D., Myadelets V.O., Sobolevskaya I.S., et al. White and brown adipose tissue: interaction with skeletal muscle tissue // *Annals of VGMU* . 2014;13(5):35-44 (In Russ.)]]
11. Shankar K, Kumar D, Gupta S, et al. Role of brown adipose tissue in modulating adipose tissue inflammation and insulin resistance in high-fat diet fed mice. *Eur J Pharmacol*. 2019;854:354-364. doi: https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.02.044
12. Peirce V, Vidal-Puig A. Regulation of glucose homoeostasis by brown adipose tissue. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(4):353-360. doi: https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70055-X
13. Bredella MA, Gill CM, Rosen CJ, Klibanski A, Torriani M. Positive effects of brown adipose tissue on femoral bone structure. *Bone*. 2014;58:55-58. doi: https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.10.007
14. Maliszewska K, Kretowski A. Brown adipose tissue and its role in insulin and glucose homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2021. doi: https://doi.org/10.3390/ijms22041530
15. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-1217. doi: https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039
16. Piya MK, McTernan PG, Kumar S. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin. *J Endocrinol*. 2013;216(1):T1-T15. doi: https://doi.org/10.1530/JOE-12-0498
17. Schaum N, Lehallier B, Hahn O, et al. Ageing hallmarks exhibit organ-specific temporal signatures. *Nature*. 2020;583(7817):596-602. doi: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2499-y
18. Smith U, Li Q, Rydén M, Spalding KL. Cellular senescence and its role in white adipose tissue. *Int J Obes*. 2021;45(5):934-943. doi: https://doi.org/10.1038/s41366-021-00757-x
19. Murano I, Barbatelli G, Parisani V, et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *J Lipid Res*. 2008;49(7):1562-1568. doi: https://doi.org/10.1194/jlr.M800019-JLR200
20. Frasca D, Diaz A, Romero M, Landin AM, Blomberg BB. High TNF-α levels in resting B cells negatively correlate with their response. *Exp Gerontol*. 2014;54:116-122. doi: https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.01.004
21. Higuchi M, Dusting GJ, Peshavariya H, et al. Differentiation of human adipose-derived stem cells into fat involves reactive oxygen species and forkhead box o1 mediated upregulation of antioxidant enzymes. *Stem Cells Dev*. 2013. doi: https://doi.org/10.1089/scd.2012.0306
22. Dludla P V., Nkambule BB, Jack B, et al. Inflammation and oxidative stress in an obese state and the protective effects of gallic acid. *Nutrients*. 2019. doi: https://doi.org/10.3390/nu11010023
23. Raguso CA, Kyle U, Kossovsky MP, et al. A 3-year longitudinal study on body composition changes in the elderly: Role of physical exercise. *Clin Nutr*. 2006;25(4):573-580. doi: https://doi.org/10.1016/j.clnu.2005.10.013
24. Zamboni M, Rossi AP, Fantin F, et al. Adipose tissue, diet and aging. *Mech Ageing Dev*. 2014;136-137:129-137. doi: https://doi.org/10.1016/j.mad.2013.11.008

25. Corrales P, Martín-Taboada M, Medina-Gomez G. The risk of jiggly fat in aging. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(15):5298-5299. doi: https://doi.org/10.18632/aging.102147
26. Ambikairajah A, Walsh E, Tabatabaei-Jafari H, Cherbuin N. Fat mass changes during menopause: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019. doi: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.04.023
27. Park SE, Park CY, Choi JM, et al. Depot-specific changes in fat metabolism with aging in a type 2 diabetic animal model. *PLoS One*. 2016. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148141
28. Kim SM, Lun M, Wang M, et al. Loss of White Adipose Hyperplastic Potential Is Associated with Enhanced Susceptibility to Insulin Resistance. *Cell Metab*. 2014;20(6):1049-1058. doi: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.10.010
29. Bielczyk-Maczynska E. White adipocyte plasticity in physiology and disease. *Cells*. 2019. doi: https://doi.org/10.3390/cells8121507
30. Rosen ED, Spiegelman BM. What We Talk About When We Talk About Fat. *Cell*. 2014;156(1-2):20-44. doi: https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.012
31. Hammarstedt A, Gogg S, Hedjazifar S, Nerstedt A, Smith U. Impaired Adipogenesis and Dysfunctional Adipose Tissue in Human Hypertrophic Obesity. *Physiol Rev*. 2018;98(4):1911-1941. doi: https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2017
32. Corrales P, Vivas Y, Izquierdo-Lahuerta A, et al. Long-term caloric restriction ameliorates deleterious effects of aging on white and brown adipose tissue plasticity. *Aging Cell*. 2019;18(3). doi: https://doi.org/10.1111/acel.12948
33. Schoettl T, Fischer IP, Ussar S. Heterogeneity of adipose tissue in development and metabolic function. Suarez RK, Hoppeler HH, eds. *J Exp Biol*. 2018;221(Suppl_1). doi: https://doi.org/10.1242/jeb.162958
34. Tchkonia T, Thomou T, Zhu Y, et al. Mechanisms and Metabolic Implications of Regional Differences among Fat Depots. *Cell Metab*. 2013;17(5):644-656. doi: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.03.008
35. Tchernof A, Després J-P. Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update. *Physiol Rev*. 2013;93(1):359-404. doi: https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2011
36. Frasca D, Blomberg BB. Adipose tissue, immune aging, and cellular senescence. *Semin Immunopathol*. 2020;42(5):573-587. doi: https://doi.org/10.1007/s00281-020-00812-1
37. Finelli C, Sommella L, Gioia S, La Sala N, Tarantino G. Should visceral fat be reduced to increase longevity? *Ageing Res Rev*. 2013;12(4):996-1004. doi: https://doi.org/10.1016/j.arr.2013.05.007
38. Koster A, Murphy RA, Eiriksdottir G, et al. Fat distribution and mortality: The AGES-Reykjavik study. *Obesity*. 2015;23(4):893-897. doi: https://doi.org/10.1002/oby.21028
39. Sawaki D, Czibik G, Pini M, et al. Visceral Adipose Tissue Drives Cardiac Aging Through Modulation of Fibroblast Senescence by Osteopontin Production. *Circulation*. 2018;138(8):809-822. doi: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031358
40. Rossi AP, Watson NL, Newman AB, et al. Effects of Body Composition and Adipose Tissue Distribution on Respiratory Function in Elderly Men and Women: The Health, Aging, and Body Composition Study. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2011;66A(7):801-808. doi: https://doi.org/10.1093/gerona/glr059
41. Debette S, Beiser A, Hoffmann U, et al. Visceral fat is associated with lower brain volume in healthy middle-aged adults. *Ann Neurol*. 2010;68(2):136-144. doi: https://doi.org/10.1002/ana.22062
42. Chiba I, Lee S, Bae S, Makino K, Shinkai Y, Shimada H. Visceral Fat Accumulation is Associated with Mild Cognitive Impairment in Community-Dwelling Older Japanese Women. *J Nutr Heal aging*. 2020;24(3):352-357. doi: https://doi.org/10.1007/s12603-020-1330-7
43. Nyberg CK, Fjell AM, Walhovd KB. Level of body fat relates to memory decline and interacts with age in its association with hippocampal and subcortical atrophy. *Neurobiol Aging*. 2020;91:112-124. doi: https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.10.005
44. Shin JA, Jeong SI, Kim M, Yoon JC, Kim H-S, Park E-M. Visceral adipose tissue inflammation is associated with age-related brain changes and ischemic brain damage in aged mice. *Brain Behav Immun*. 2015;50:221-231. doi: https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.07.008
45. Graja A, Gohlke S, Schulz TJ. Aging of Brown and Beige/Brite Adipose Tissue. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. ; 2018:55-72. doi: https://doi.org/10.1007/164_2018_151
46. Gao P, Jiang Y, Wu H, et al. Inhibition of mitochondrial calcium overload by SIRT3 prevents obesity-or age-related whitening of brown adipose tissue. *Diabetes*. 2020. doi: https://doi.org/10.2337/db19-0526
47. Becher T, Palanisamy S, Kramer DJ, et al. Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health. *Nat Med*. 2021;27(1):58-65. doi: https://doi.org/10.1038/s41591-020-1126-7
48. Sellayah D, Sikder D. Orexin restores aging-related brown adipose tissue dysfunction in male mice. *Endocrinology*. 2014. doi: https://doi.org/10.1210/en.2013-1629
49. Gonçalves LF, Machado TQ, Castro-Pinheiro C, de Souza NG, Oliveira KJ, Fernandes-Santos C. Ageing is associated with brown adipose tissue remodelling and loss of white fat browning in female C57BL/6 mice. *Int J Exp Pathol*. 2017. doi: https://doi.org/10.1111/iep.12228
50. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, et al. Cold-Activated Brown Adipose Tissue in Healthy Men. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1500-1508. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808718
51. Sakamoto T, Nitta T, Maruno K, et al. Macrophage infiltration into obese adipose tissues suppresses the induction of UCP1 level in mice. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2016. doi: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00028.2015
52. Graja A, Schulz TJ. Mechanisms of Aging-Related Impairment of Brown Adipocyte Development and Function. *Gerontology*. 2015;61(3):211-217. doi: https://doi.org/10.1159/000366557
53. Fitzgibbons TP, Kogan S, Aouadi M, Hendricks GM, Straubhaar J, Czech MP. Similarity of mouse perivascular and brown adipose tissues and their resistance to diet-induced inflammation. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2011. doi: https://doi.org/10.1152/ajpheart.00376.2011
54. Волкова Н.И., Поркшеян М.И., Гюльмагомедова А.Н. Бурая жировая ткань у взрослых: согласительное мнение и рекомендации для проведения будущих экспериментов // *Медицинский вестник Юга России*. — 2016. — №3. — С.4-13 [Volkova NI, Porksheyan MI, Gyulmagomedova AN. Brown adipose tissue in adults: consensus points and guidelines for future experiments. *Medical Herald of the South of Russia*. 2016;(3):4-13. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.21886/2219-8075-2016-3-4-13
55. Yu H, Dilbaz S, Coßmann J, et al. Breast milk alkylglycerols sustain beige adipocytes through adipose tissue macrophages. *J Clin Invest*. 2019. doi: https://doi.org/10.1172/JCI125646

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*__Семикова Галина Владимировна__, к.м.н. [__Galina V. Semikova__, Candidate of Medical Sciences]; адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. [address 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of The Faculty Therapy]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0791-4705; eLibrary SPIN: 4534-0974; e-mail: Semikovagv@yandex.ru

Халимов Юрий Шавкатович, д.м.н., профессор [Yuri Sh. Khalimov, Doctor of Medical Sciences]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7755-7275; eLibrary SPIN: 7315-6746; e-mail: yushkha@gmail.com
Волкова Анна Ральфовна, д.м.н., профессор [Anna R. Volkova, Doctor of Medical Sciences]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5189-9365; eLibrary SPIN: 4007-1288; e-mail: volkovaa@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Семикова Г.В., Халимов Ю.Ш., Волкова А.Р. Патофизиологические и клинические аспекты старения жировой ткани // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №1 — С. 41-51. doi: https://doi.org/10.14341/omet13069

TO CITE THIS ARTICLE:

Semikova GV, Khalimov YuSh, Volkova AR. Adipose tissue aging: pathophysiological and clinical aspects. *Obesity and metabolism*. 2025;22(1):41-51. doi: https://doi.org/10.14341/omet13069