

Активация симпатической нервной системы при ожирении. Как повлиять на энергетический гомеостаз?

О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева, В.Т. Ивашкин

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, Москва, Россия

Драпкина О.М. — заведующая отделением кардиологии Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, доктор медицинских наук, профессор; Корнеева О.Н. — кандидат медицинских наук; Ивашкин В.Т. — доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко.

Контактная информация: Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, клиника пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Москва, Россия, 119881. E-mail: drapkina@bk.ru (Драпкина Оксана Михайловна).

Резюме

Ожирение тесно связано с гиперсимпатикотонией. Активация симпатической нервной системы при ожирении служит важным механизмом развития артериальной гипертензии, которая у «тучных гипертоников» имеет прогностически неблагоприятные особенности. Сегодня доказана роль множества гормонов и биологически активных веществ, секретируемых адипоцитами, в гиперактивации симпатической нервной системы и повышении массы тела. В качестве новых точек приложения при лечении ожирения могут стать процессы, контролируемые лептином и бурой жировой тканью.

Ключевые слова: симпатическая нервная система, жировая ткань, адипокины, ожирение.

Sympathetic hyperactivity in obesity. How to affect the energy homeostasis?

O.M. Drapkina, O.N. Korneeva, V.T. Ivashkin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, V.Ch. Vasilenko Propedeutics Department, 1–1 Pogodinskaya st., Moscow, Russia, 119881. E-mail: drapkina@bk.ru (Oxana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, the Chief of the Cardiology Department at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University).

Abstract

Obesity and sympathetic hyperactivity are strongly related. Arterial hypertension in obese individuals associated with the sympathetic hyperactivity has an unfavorable prognosis. Different substances and hormones produced by adipocytes lead to the increase of sympathetic activity and contribute to the weight gain. Processes controlled by leptin and brown adipose tissue can be novel targets for therapeutic interventions.

Key words: sympathetic nervous system, adipose tissue, adipokines, obesity.

Статья поступила в редакцию: 25.04.11. и принята к печати: 28.04.11.

Введение

Сегодня человечество переживает настоящую эпидемию ожирения. По данным Всемирной Организации Здравоохранения на 2005 год в мире около 1,6 млрд взрослых людей имели избыточный вес и около 400 млн (9,8 %) — ожирение. Прогнозируется рост числа лиц с ожирением, к 2025 году уже 700 млн человек будет страдать ожирением, 2,3 млрд — избыточным весом [1]. Печально и то, что увеличивается распространенность наиболее неблагоприятного типа ожирения в отношении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), метаболического синдрома (МС), сахарного диабета (СД) — абдоминального ожирения. Абдоминальное (висцеральное)

ожирение можно назвать своеобразным антропометрическим стандартом пациента XXI века с множественной сочетанной патологией, которая не ограничивается лишь сердечно-сосудистыми проявлениями.

В настоящее время хорошо известно, что у тучного больного, наряду с артериальной гипертензией (АГ), часто развивается неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром поликистозных яичников, дислипидемия, обструктивное апноэ/гипопноэ сна и другие. Многие аспекты абдоминального ожирения уже хорошо изучены в рамках МС. Большинство исследователей признана важная роль инсулинорезистентности и гиперинсу-

линемии в развитии АГ. Кроме того, формирование АГ при ожирении и МС часто связывают и с гиперсимпатикотонией [2]. Интерес к проблеме взаимосвязей состояния симпатической нервной системы (СНС), абдоминального ожирения, МС в последнее время огромен. Это заставляет все чаще задавать вопрос о том, какую же роль играет симпатическая нервная система в патогенезе ожирения?

Современные представления об адренергических рецепторах

Реализация эффектов СНС происходит через катехоламины — норадреналин и адреналин, которые функционируют как нейромедиаторы в центральной нервной системе. Норадреналин — нейромедиатор постганглионарных симпатических нервных окончаний — действует локально, в непосредственной близости от мест его высвобождения. Адреналин, циркулирующий в крови гормон мозгового вещества надпочечников, влияет на процессы, происходящие по всему организму. Адреналин и норадреналин взаимодействуют со специфическими адренергическими рецепторами — адренорецепторами. Выделяют по меньшей мере 5 групп адренорецепторов, которые несколько различаются по опосредуемым эффектам, локализации, а также аффинитету к различным веществам: альфа-1, альфа-2, бета-1, бета-2 и бета-3 адренорецепторы. Активируются адренорецепторы через систему G-белков и циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Так, например, с бета-1 и 2 рецептором связывается альфа-субъединица Gs, что приводит к повышению внутриклеточной концентрации цАМФ и к сокращению сердечной мускулатуры, расслаблению гладкой мускулатуры сосудов, бронхов, активации гликогенолиза и повышению секреции инсулина [3].

Бета-3 адренорецепторы, не столь «популярные», как другие типы адренорецепторов, привлекательны для изучения взаимосвязей ожирения и СНС. Бета-3 адренорецепторы расположены главным образом в адипоцитах белой и, что особенно важно, бурой жировой ткани, а также в сосудах, гладких мышцах пищеварительного тракта, желчном пузыре, предстательной железе и скелетных мышцах. Стимуляция этих рецепторов приводит к усилению липолиза и термогенеза в белой и бурой жировой ткани и, соответственно, к повышению теплопродукции, обусловленной распадом бурого жира. Посредством Gs-белков происходит активация аденилатциклазы. Последняя приводит к образованию вторичного посредника цАМФ, который стимулирует липолиз. Бета-3 адренорецепторы обладают гораздо более высоким сродством к норадреналину, чем к адреналину, их общее содержание в организме может варьировать и изменяться при ожирении, инсулинорезистентности и СД.

Следует отметить, что у 13 % лиц в европейской популяции имеется мутация гена ADRB3 (ген бета-3 адренорецептора), которая может объяснять наследственную предрасположенность к ожирению и СД. При изучении генетики ожирения выявлено, что полиморфизм Trp64Arg гена ADRB3 повышает склонность к избыточному весу [4]. Таким образом, стимуляция бета-3

рецепторов имеет потенциальное значение в качестве мишеней для лечения ожирения.

Состояние симпатической нервной системы при ожирении

Взаимосвязи между ожирением и состоянием СНС сложны и неоднозначны. Существуют две альтернативные гипотезы в отношении активности СНС при сопутствующем ожирении.

Согласно первой гипотезе (Bray G.A., 1991), которая получила название MONA LISA (Most Obesitys kNown Are Low In Sympathetic Activity states), предрасположенность к ожирению обусловлена исходно низкой активностью СНС. Недостаточная активность СНС в ответ на переизбыток и избыточное поступление калорий с пищей приводит к развитию ожирения [5]. Исходя из эффектов СНС на обмен веществ, можно предположить, что активация СНС должна приводить к снижению массы тела, а снижение активности СНС при повышенном поступлении энергетических субстратов — к ожирению. Однако реальное состояние СНС при ожирении иное.

Об этом свидетельствует альтернативная концепция, предложенная Landsberg L. (1986). Выявлено, что потребление пищи стимулирует активность СНС. В экспериментах на мышах было установлено, что потребление пищи повышает, а голодание снижает активность СНС. Подобные изменения в симпатической активности под влиянием пищи обнаружены и у людей. В первую очередь, это выявляется при увеличении потребления углеводов и жиров. Как оказалось, инсулин играет ключевую роль во взаимосвязи потребления пищи и симпатически обусловленным расходом энергии [6].

После приема пищи секреция инсулина увеличивается. При этом инсулин стимулирует потребление и обмен глюкозы в вентромедиальном ядре гипоталамуса, где расположен центр насыщения. Увеличение потребления глюкозы в этих нейронах ведет к уменьшению их угнетающего воздействия на ствол головного мозга. В результате расположенные там центры симпатической регуляции растормаживаются, и центральная активность СНС нарастает. Повышение симпатической активности после приема пищи усиливает термогенез и повышает потребление энергетических запасов организма. Механизм пищевой регуляции активности СНС позволяет экономить расход калорий в период голодания и способствует сжиганию избыточных калорий при переизбытке. Ее эффект направлен на стабилизацию энергетического баланса организма и сохранение устойчивого веса тела. Ключевая роль инсулина в реализации действия этого механизма вполне очевидна.

Характеристика артериальной гипертензии при абдоминальном ожирении и метаболическом синдроме

Своеобразным «побочным продуктом» возникающей в результате пищевой регуляции энергетического гомеостаза активации СНС служит негативное воздействие гиперсимпатикотонии на сосудистую стенку, сердце и почки, что приводит к повышению артериального дав-

ления (АД). Доказано, что повышенная активность СНС позволяет предсказать развитие АГ при ожирении. Кроме того, развитие АГ при абдоминальном ожирении и МС реализуется через множество других патофизиологических механизмов, среди которых выделяют эндотелиальную дисфункцию, вазоконстрикцию, гиперинсулинемию, инсулинорезистентность, гиперактивацию СНС и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, задержку натрия, а также активную секрецию различных гормонов и биологически активных субстанций из висцеральных адипоцитов [7].

Вышеперечисленные патогенетические механизмы обуславливают определенные особенности клинического течения АГ при абдоминальном ожирении. У «тучных гипертоников» определяются прогностически неблагоприятные характеристики суточного мониторирования АД.

Согласно собственному исследованию, особенности АГ у больных абдоминальным ожирением и МС с верифицированной инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, по сравнению с группой больных АГ без ожирения и инсулинорезистентности, обусловлены наличием систоло-диастолической АГ днем, систолической АГ ночью, дополнительным повышением пульсового АД и индексов гипертонической нагрузки в течение всех суток, которые, как известно, ассоциированы с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [8]. Помимо этого, отличительной особенностью служит нарушение суточного профиля АД с недостаточным снижением систолического АД в ночные часы («non-dipping»). Отсутствие адекватного снижения АД ночью у половины больных абдоминальным ожирением и МС, включенных в исследование, связано с негативным влиянием гиперинсулинемии на регуляцию АД вегетативной нервной системы.

Как известно, «ночное царство вагуса», то есть преобладание парасимпатической активности ночью, отвечает за снижение как нормального, так и повышенного АД в ночные часы. При абдоминальном ожирении и гиперинсулинемии эта закономерность утрачивается и сменяется хронической гиперактивацией СНС и подавлением парасимпатической регуляции в ночные часы.

Недостаточная степень ночного снижения АД является мощным независимым фактором риска смерти от ССЗ и ассоциируется с повышенной вовлеченностью в патологический процесс органов-мишеней. Независимо от уровня АД ночью отсутствие адекватного снижения АД в ночное время служит неблагоприятным прогностическим признаком и ассоциируется с гипертрофией левого желудочка, ранним поражением экстракраниальной части сонных артерий по сравнению с пациентами со стойким суточным ритмом или нормальным снижением АД ночью [9].

Статины и симпатическая нервная система: новая точка приложения

Интерес к СНС обуславливает поиск новых свойств у препаратов, давно ставших стандартом лечения кардиологического пациента с АГ. Найдено еще одно объяснение кардиопротективных, не связанных с гиполипидемическими эффектами, свойств статинов. Дока-

зано, что статины способствуют снижению активности СНС у пациентов с АГ и гиперхолестеринемией, как раз теми состояниями, которые часто выявляются у больных абдоминальным ожирением и МС.

J. Lewandowski с соавторами (2010) проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению влияния симвастатина на активность СНС у мужчин с гиперлипидемией и АГ. Применение симвастатина приводило к значительному уменьшению мышечной симпатической нервной активности, частоты сердечных сокращений и повышению чувствительности барорецепторов [10].

Среди возможных механизмов снижения статины активности СНС выделяют влияние на чувствительность барорецепторов, эндотелиальную функцию, синтез оксида азота. Статины замедляют прогрессирование атеросклероза в дуге аорты и сонных артериях и тем самым улучшают чувствительность барорецепторов, что приводит к подавлению эффектов СНС.

Лептин и ожирение. Почему молчит «голос жировой ткани» у тучных?

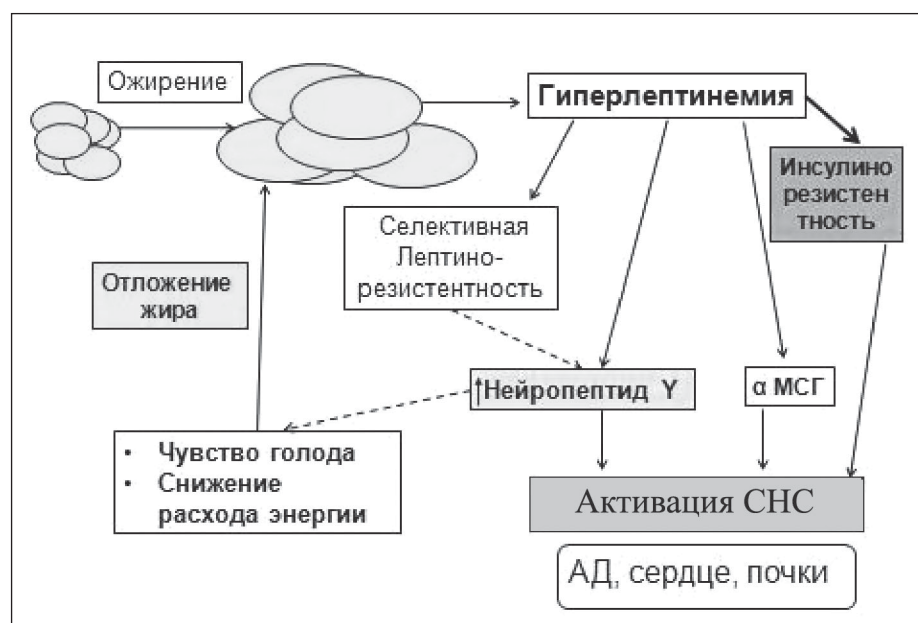
В настоящее время доказано, что адипоциты не просто пассивные накопители триглицеридов, а клетки, продуцирующие большое количество сигнальных молекул, которые участвуют в регуляции аппетита, термогенезе, активности прессорных и депрессорных систем, метаболизме жиров, углеводов, витаминов.

Жировая ткань является основным местом синтеза лептина — гормона пептидной природы, открытого в 1994 году. В настоящее время лептин называют «голосом жировой ткани». Существует четкая зависимость между количеством жира и уровнем лептина. Чем больше жировой ткани в организме, тем больше выработка этого гормона. Уровень лептина тесно коррелирует с индексом массы тела, уровнем АД, ангиотензина и норадреналина. И инсулин, и лептин регулируют чувство насыщения. Синтез лептина регулируется об-геном, геном ожирения, который был открыт при клонировании с использованием модели ожирения у мышей гомозиготной линии ob/ob [11].

После высвобождения лептин попадает в кровь, где циркулирует в связанном с белком-носителем виде (макроглобулин альфа-2-М), а затем в мозг, где он подает сигнал в гипоталамус через активацию специфического лептинового рецептора. Выделяют 2 изоформы рецепторов лептина: длинный рецептор N4ob-R, локализующийся в головном мозге, и короткий, обнаруживаемый во всех других органах. N4ob-R локализуется в центре насыщения вентромедиального ядра гипоталамуса, а также в дугообразном, дорсомедиальном и паравентрикулярных ядрах. Лептин после взаимодействия с рецептором усиливает активность проопиомеланокортина (ПОМК). Из ПОМК образуется альфа-меланоцит-стимулирующий гормон (αМСГ), который подавляет синтез нейропептида Y, ответственного за чувство голода, что приводит к снижению аппетита, расходу энергии и повышению тонуса СНС [12].

Итак, в норме лептин способствует расходу энергии и катаболизму жиров и углеводов. Казалось бы, что найдена «чудо-молекула», которая избавит человечество от

Рисунок 1. Селективная лептинорезистентность при ожирении



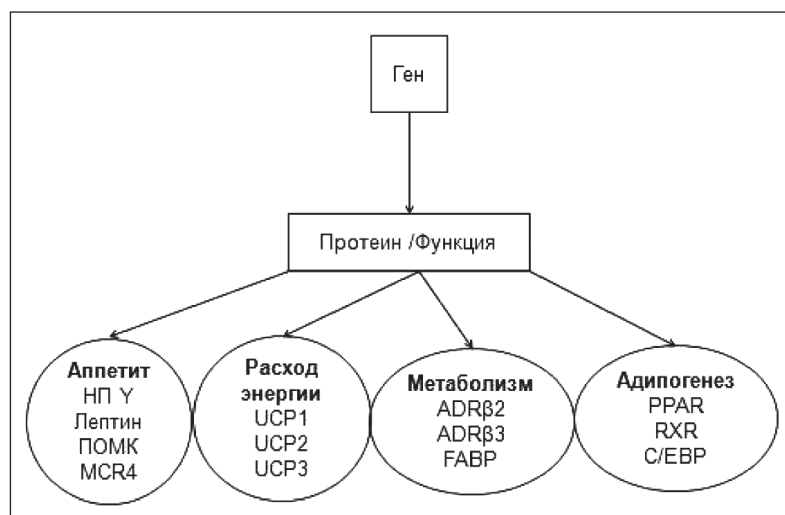
Примечание: АД — артериальное давление; СНС — симпатическая нервная система; АД — артериальное давление; МСГ — меланоцит-стимулирующий гормон.

ожирения. Всего лишь требуется дополнительно вводить лептин тучным людям. Однако не следует забывать, что именно за счет усиления активности СНС лептин способен участвовать в развитии АГ. К тому же при ожирении благоприятные механизмы регуляции аппетита и расхода энергии изменяются на противоположные. Связано это с развитием селективной лептинорезистентности. Избыток жировой ткани приводит к увеличению концентрации лептина и гиперлептинемии. При этом повышается активирующее воздействие лептина на СНС через α МСГ, обмен инсулина и инсулинорезистентность [13]. В то же время возникает резистентность к лептину в отношении нейропептида Y и через него на энергетический

гомеостаз и аппетит. Чувство голода усиливается, расход энергии снижается, и порочный круг для отложения жира замыкается (рис. 1).

Определенную роль в развитии лептинорезистентности играет несостоятельность рецепторов к лептину из-за мутации гена лептинового рецептора. Отмечено, что у тучных людей рецепторы к лептину бета-клеток поджелудочной железы (так же как и в гипоталамусе) несостоятельны. Эта нечувствительность рецепторов бета-клеток приводит к гиперинсулинемии и гиперлептинемии. Гиперинсулинемия в свою очередь приводит к избыточному отложению жира и инсулинорезистентности, которая может вызвать СД типа 2.

Рисунок 2. Гены-кандидаты ожирения



Примечание: ПОМК — проопиомеланокортин; MCR4 — рецептор 4-го типа к меланокортину; UCP (uncoupling protein) — разобщающий протеин; ADR β — бета-адренорецепторы; FABP (fatty acid binding protein) — белок, связывающий жирные кислоты; PPAR (peroxisome proliferator activated receptors) — рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом; RXR (retinoid X receptor) — ретиноидные рецепторы X; C/EBP (CCAAT/enhancer binding protein) — семейство CCAAT/энхансер-связывающихся белков.

Рисунок 3. Бурая (А) и белая (Б) жировая ткань [16]

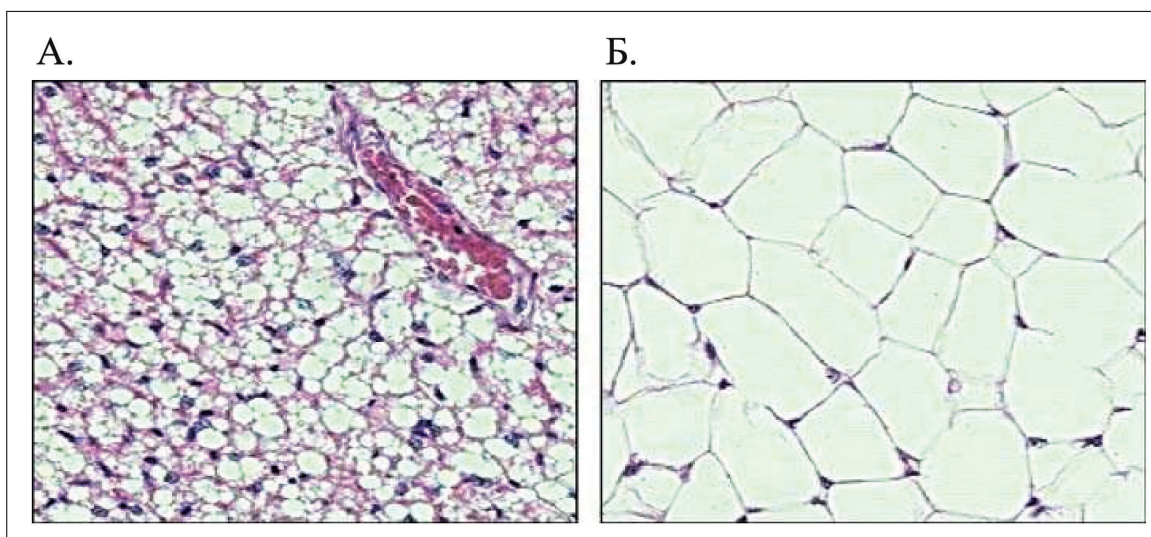
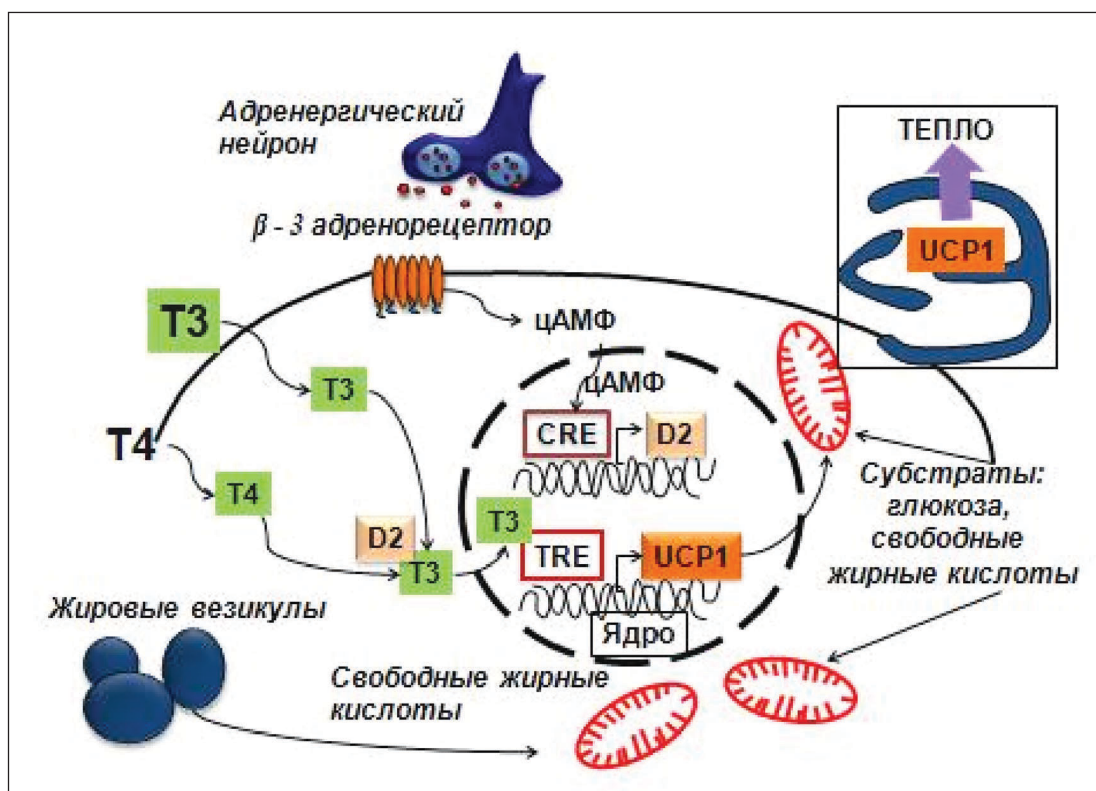


Рисунок 4. Активация бурой жировой ткани



Примечание: T3 — трийодтиронин; T4 — тироксин; цАМФ — циклический аденозин-монофосфат; CRE (cAMP response element) — гены, регулирующие деятельность цАМФ; D2 — дейодиназа 2; UCP1 — разобщающий протеин-1; TRE (thyroid hormone response element) — белок, регулирующий гормоны щитовидной железы.

Лептин — далеко не единственный пептид, участвующий в развитии ожирения. На сегодняшний день выделяют множество пептидов, генетические мутации которых приводят к ожирению за счет влияния на регуляцию аппетита, расход энергии (термогенез), метаболизм и адипогенез. При этом многие из них реализуют свои эффекты через функционирование СНС (рис. 2) [14].

Следует отметить, что лептин, помимо стимуляции СНС и повышения чувствительности к катехоламинам, оказывает и другие сердечно-сосудистые эффекты. Он

способствует агрегации тромбоцитов; обладает способностью увеличивать продукцию оксида азота, усиливать натрийурез, что может вызывать вазодилатирующий эффект. Также лептин усиливает окисление свободных жирных кислот при помощи повышения активности циклической аденозинмонофосфат-зависимой киназы (цАМФ-киназа), активизация которой приводит к снижению инсулинорезистентности. Так, например, выяснено, что метформин является выраженным активатором цАМФ-зависимой киназы, что объясняет его

способность снижать инсулинорезистентность при МС, СД и ожирении [15].

Бурая жировая ткань: мишень для лечения ожирения

К бурой жировой ткани сейчас приковано внимание научного мира в связи с возможным влиянием на энергетический гомеостаз у тучных людей. Бурая жировая ткань располагается у человека преимущественно вдоль шеи и в над- и подключичных областях. Бурый цвет обусловлен множеством кровеносных капилляров и митохондрий в клетках. Бурая жировая ткань отличается от белой жировой ткани по функциям и морфологическому строению. В клетках белой жировой ткани тонкое кольцо цитоплазмы окружает одну большую липидную вакуоль, ядра сглаженной формы расположены эксцентрично. Адипоциты бурой жировой ткани имеют полигональную форму, с достаточным количеством цитоплазмы, в которой находятся множественные липидные вакуоли, большое количество митохондрий и разобщающих протеинов (UCP), ядра этих клеток круглые и расположены в центре клетки (рис. 3) [16].

Бурая жировая ткань представляет естественную модель расхода энергии. В отличие от белой, бурая жировая ткань не служит жировым депо, главная ее функция — теплопродукция. В результате активизации бурой жировой ткани поглощаются энергетические субстраты, главным образом свободные жирные кислоты и глюкоза.

С помощью позитронно-эмиссионной томографии обнаружено, что у худых лиц активность бурой жировой ткани высокая, в то время как при ожирении активность бурой жировой ткани снижена [17]. В этой связи процессы активизации бурой жировой ткани могут быть использованы для разработки лекарственных средств для лечения ожирения.

Схема активации бурой жировой ткани достаточно сложна (рис. 4) и происходит по двум путям: через гормоны щитовидной железы и в результате воздействия на бета-3 адренергические рецепторы СНС.

Под действием дейодиназы-2 (D2) тироксин (Т4) превращается в трийодтиронин (Т3), который, влияя через регуляторный белок TRE (thyroid hormone response element), стимулирует транскрипцию разобщающего протеина-1 (UCP1). UCP-1 выходит в цитоплазму, поступает в митохондрии. В митохондриях он разобщает окисление и фосфорилирование. За счет этого субстраты окисления (жирные кислоты, глюкоза) превращаются в тепло. Фактически они «сгорают», и это приводит к расходу энергии и снижению массы тела, например, при высоком уровне гормонов щитовидной железы — тиреотоксикозе.

Второй путь воздействия на бурую жировую ткань отражает гиперактивацию СНС. Симпатическая стимуляция β3-адренергических рецепторов приводит к увеличению активности цАМФ, который при помощи регуляторных генов CRE (cAMP response element) приводит к быстрому синтезу D2, повышается внутриклеточная концентрация Т3. Далее разобщение окисления и фосфорилирования идет по первому пути через разобщающий протеин UCP1, в результате выделяется

энергия в виде тепла. Вероятнее всего, именно с активацией бурой жировой ткани по данному пути вследствие гиперсимпатикотонии связано снижение веса у людей в условиях психологического стресса [18].

Таким образом, модель бурой жировой ткани несет в себе огромный научный потенциал и представляет интерес как новая мишень для лечения ожирения.

Заключение

Симпатическая нервная система принимает активное участие в патогенезе ожирения и АГ. По современным представлениям активация СНС при ожирении служит своеобразной платой за «чревоугодие», а также важным механизмом развития ССЗ. В патофизиологических взаимосвязях между ожирением и повышением активности СНС участвует множество сигнальных молекул, которые могут показать себя в качестве будущих мишеней для лечения ожирения.

Литература

1. «Obesity and overweight». World Health Organization. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. Retrieved April 8, 2009.
2. Eckel R. Obesity: mechanism and clinical management. — Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2003. — 592 p.
3. Харкевич Д.А. Фармакология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999. — С. 124–142.
4. Clement K., Ferre P. Genetics and the pathophysiology of obesity // *Pediatr. Res.* — 2003. — Vol. 53, № 5. — P. 721–772.
5. Bray G.A. Obesity, a disorder of nutrient partitioning: the MONA LISA hypothesis // *J. Nutr.* — 1991. — Vol. 121, № 8. — P. 1146–1162.
6. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: a hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis // *Q.J. Med.* — 1986. — Vol. 61, № 236. — P. 1081–1090.
7. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Патогенетические взаимосвязи артериальной гипертензии и инсулинорезистентности // *Рос. кардиол. журн.* — 2006. — Т. 61, № 5. — С. 100–103.
8. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Характеристика артериальной гипертензии по данным суточного мониторирования АД при метаболическом синдроме // *Кардиоваск. тер. и профилактика* (прил. 1). — 2008. — Т. 7, № 6. — С. 189–190.
9. Fagard R.H. Dipping pattern of nocturnal blood pressure in patients with hypertension // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2009. — Vol. 7, № 6. — P. 599–605.
10. Lewandowski J., Sinski M., Bidiuk J. et al. Simvastatin reduces sympathetic activity in men with hypertension and hypercholesterolemia // *Hypertens. Res.* — 2010. — Vol. 33, № 10. — P. 1038–1043.
11. Zhang F., Babinski M.B., Beals J.M. et al. Crystal structure of the obese protein leptin-E100 // *Nature*. — 1997. — Vol. 387, № 6629. — P. 206–209.
12. Friedman J.M. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight // *Nutr. Rev.* — 1998. — Vol. 56, № 2 (Pt. 2). — P. S38–S46.
13. Конради А.О. Ожирение, симпатическая гиперактивность и артериальная гипертензия — есть ли связь? // *Артериальная гипертензия*. — 2006. — Т. 12, № 2. — С. 120–129.
14. Marti A., Moreno-Aliaga M.J., Hebebrand J., Martinez J.A. Genes, lifestyles and obesity // *Int. J. Obes.* — 2004. — Vol. 28, Suppl. 3. — P. S29–S36.
15. Shan J., Nguyen T.B., Totary-Jain H. et al. Leptin-enhanced neointimal hyperplasia is reduced by mTOR and PI3K inhibitors // *PNAS*. — 2008. — Vol. 105, № 48. — P. 19006–19011.
16. Becker W., Kleinsmith L., Hardin J. The world of the cell. — 6th ed. — San Francisco: Benjamin Cummings, 2005. — 944 p.
17. van Marken Lichtenbelt W.D., Vanhommerig J.W., Smulders N.M. et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360, № 15. — P. 1500–1508.
18. Celi F.S. Brown adipose tissue — when it pays to be inefficient // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360, № 15. — P. 1553–1556.