

Е.Ю. Златник, А.Б. Сагакянц, О.П. Шатова,  
А.А. Заболотнева, С.А. Апполонова, Н.Е. Москалева,  
И.О. Мешков, С.А. Румянцев, А.В. Шестопапов

## МЕТАБОЛИТЫ ТРИПТОФАНА В СЫВОРОТКЕ И КАЛЕ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.22

УДК: 616-006.699

Цель работы: изучение содержания метаболитов триптофанового обмена в сыворотке крови и кале у больных НМРЛ для дальнейшей оценки возможности коррекции функционального состояния микробиоты и ее значимости в обеспечении эффективности лечения. Исследованы уровни метаболитов триптофана в сыворотке крови и кале больных НМРЛ и здоровых доноров. В сыворотке больных по сравнению с донорами показано статистически значимое снижение уровней триптофана, его доминантных метаболитов микробного происхождения, триптамина, серотонина и в тенденции – ксатнуреновой кислоты при повышении уровня хинолиновой кислоты (в тенденции). В кале больных обнаружена только тенденция к повышению уровня индола по сравнению с донорами. Мы связываем снижение уровня триптофана и его доминантных метаболитов в сыворотке больных НМРЛ, с его утилизацией опухолевыми клетками.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, здоровые доноры, метаболиты триптофана, сыворотка крови, кал.

Our aim is to study the content of tryptophan metabolites in blood serum and feces in patients with NSCLC for further estimation of possible correction of microbiomes' functional state and its role in the providence of the efficiency of treatment. The levels of tryptophan metabolites in blood serum and feces of 100 patients with NSCLC in comparison with 100 healthy donors were studied. A number of differences were obtained: in serum of patients a statistically significant decrease in the levels of tryptophan, its' dominant metabolites of microbiotic origin - tryptamine, serotonin, downtrend for xanthurenic acid along with an increase of the levels of quinolinic acid (in tendency). In feces the levels of indole in patients had an uptrend in comparison with donors. We consider that the decrease of tryptophan and its' dominant metabolites in serum of patients with NSCLC may be due to the utilization of tryptophan by tumor cells.

**Keywords:** non-small cell lung cancer, healthy donors, tryptophan metabolites, blood serum, feces

ФГБУ "НМИЦ онкологии" МЗ России (г. Ростов-на-Дону): **ЗЛАТНИК Елена Юрьевна** – д.м.н., проф., гл. н.с. <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>, Author ID (Scopus): 6603160432, Author ID (РИНЦ): 327457, SPIN-код: 4137-7410, [https://elibrary.ru/author\\_profile.asp?authorid=327457](https://elibrary.ru/author_profile.asp?authorid=327457), [elena-zlatnik@mail.ru](mailto:elena-zlatnik@mail.ru), **САГАКЯНЦ Александр Борисович** – к.б.н., доцент, зав. лаб., SPIN-код: 7272-1408, Author ID (РИНЦ): 426904, Researcher ID (WOS): M-8378-2019, Author ID (Scopus): 24329773900, ORCID: 0000-0003-0874-5261; ЛФ «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»: **ШАТОВА Ольга Петровна** – к.м.н., доцент SPIN-код: 5670-0793, AuthorID: 786647, ORCID: 0000-0003-4265-1293, **ЗАБОЛОТНЕВА Анастасия Александровна** – к.б.н., доцент, ORCID: 0000-0001-5389-7833, **РУМЯНЦЕВ Сергей Александрович** – биохимик, SPIN-код: 1433-2016, AuthorID: 216741 ORCID: 0000-0002-7418-0222, **ШЕСТОПАЛОВ Александр Вячеславович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, SPIN-код: 3730-9726, AuthorID: 92580, ORCID: 0000-0002-1428-7706; ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ России: **АППОЛОНОВА Светлана Александровна** – к.х.н., зав. лаб. SPIN-код: 5189-5496, AuthorID: 153451 ORCID: 0000-0002-9032-1558, **МОСКАЛЕВА Наталья Евгеньевна** – к.б.н., в.н.с., SPIN-код: 1210-2210, AuthorID: 152176 ORCID: 0000-0002-7309-8913; **МЕШКОВ Иван Олегович** – аналитик ФГБУ "ЦСП" ФМБА России, ORCID: 0000-0002-7358-6108.

**Введение.** Кинурениновый путь метаболизма триптофана (IDO1/TDO2-KYN-AhR) играет важную роль в канцерогенезе, опухолевом росте, формировании иммунологического микроокружения опухолей, и может быть потенциальным таргетом для лечения онкологических заболеваний. В последние годы описано значение для канцерогенеза и опухолевого роста системы регуляции клеточной дифференцировки, ключевыми компонентами которой являются ферменты кинуренинового пути катаболизма триптофана – индоламиндиоксигеназа (IDO1), триптофандиоксигеназа (TDO2), кинуренин (KYN), его метаболиты и арилгидрокарбонный рецептор (AhR), лигандом которого он является. Эта система играет важную роль в регуляции иммунной системы (активирует Tregs, подавляя эффекторные Тклетки, дендритные клетки, участвует в мукозальном иммунитете) [8, 14]. Вместе с тем AhR активирует экспрессию PD1 в CD8+Т-лимфоцитах. Учитывая, что современным направлением иммунотерапии онкологических заболеваний является применение ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ), в частности, системы PD-1/PDL-1, ее эффективность во многом зависит от состояния иммунной системы больных. Источником лигандов AhR являются не только эндогенные метаболиты триптофана, но метабо-

литы кишечной микрофлоры, в частности, микробные кинуренины [7], продукция которых зависит от фазового метаболического состояния бактерий [5, 6]. Показано, что некоторые виды опухолей (рак простаты, рак молочной железы, опухоли ЦНС, лимфомы и др.) продуцируют большое количество кинуренина, и его высокий уровень коррелирует с неблагоприятным прогнозом [12], т.к. система IDO1/TDO2-KYN-AhR участвует в формировании иммуносупрессивного опухолевого микроокружения, которое позволяет опухоли избежать иммунного ответа. В кишечнике система IDO1/TDO2-KYN-AhR, вероятно, является одним из центральных регуляторов взаимодействия микробиоты и мукозального барьера и возможным таргетом для лечения заболеваний, при которых оно нарушено. Таким образом, благодаря механизму IDO1/TDO2-KYN-AhR формируется двухкомпонентная модель макроорганизм-микробиота, которая в организме онкологических больных трансформируется в трехкомпонентную модель: макроорганизм – опухоль – микробиота.

Исследование данной системы позволит приблизиться к решению таких проблем, как противодействие избеганию опухоли иммунного ответа и развитие метаболических осложнений у онкологических больных. Учитывая высокую заболеваемость немелко-

клеточным раком легкого (НМРЛ), его тяжелое течение и недостаточную эффективность используемых методов его терапии, в мире ведется активный научный поиск новых подходов к лечению на основании углубленного исследования биологических характеристик опухоли, среди которых важное место занимает метаболизм триптофана [1, 4, 11].

**Целью** нашей работы явилось изучение содержания различных метаболитов триптофанового обмена в сыворотке крови и кале у больных НМРЛ.

**Материалы и методы исследования.** В исследование включены две группы: 1-я – 100 здоровых лиц (21 мужчина и 79 женщин) без злокачественных или других хронических заболеваний в возрасте 23-70 лет (Ме 33,82); 2-я – 100 больных с диагностированным НМРЛ различной морфоло-

гии и стадией TNM. Из 100 больных НМРЛ в возрасте 36-81 лет (Ме 61,2), среди которых было 76% мужчин и 24% женщин, I стадия диагностирована у 6%, II – у 22%, III – у 32%, IV – у 10% пациентов. Критериями включения больных в исследование были: отсутствие приема антибиотиков, пре- и/или пробиотических препаратов в течение 3 мес. и подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения для здоровых доноров были: возраст младше 18 лет, наличие онкологических и тяжелых соматических заболеваний, любые заболевания желудочно-кишечного тракта, любые острые респираторные вирусные заболевания, психозы, алкоголизм, наркомания, беременность и период лактации. У всех лиц, включенных в исследование, до начала лечения были взяты

пробы крови и кала. Образцы сыворотки, полученной из крови и кала, взятого в пробирку с этанолом, хранили до проведения исследования в биобанке «НМИЦ онкологии» при -20°C и -80°C соответственно.

Количественный анализ метаболитов триптофана в сыворотке крови и кале проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим определением (ВЭЖХ-МС/МС) с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200 («Agilent inc.», США) [2]. Хроматографическое разделение проводили с использованием аналитической колонки Discovery PFP HS F5 (2,1\*150 мм; 3 мкм). Состав подвижной фазы: фаза А – 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты в воде дионизированной; фаза В – 100% ацетонитрил для хроматографии. Градиент подвижной фазы от

#### Содержание триптофана и его метаболитов в сыворотке и кале здоровых доноров и больных НМРЛ, нмоль/л

Образец	Исследуемый метаболит	Пациенты с НМРЛ, чел.	Пациенты контр. группы, чел.	Пациенты с НМРЛ Ме [НҚ ...LQ]	Контр. группа Ме [НҚ ...LQ]	p-величина	Скоррект. p-величина
Кровь	5-гидроксииндолацетат	97	95	63,8 [88,9 ... 39,1]	54,3 [67,2 ... 41,4]	0,035	0,322
	Антралиловая кислота	97	95	13 [22,6 ... 10,6]	15,7 [20,9 ... 12,4]	0,075	0,644
	Индол-3-акрилат	98	96	7,4 [14,4 ... 4,2]*	14,5 [23,9 ... 8,3]	Менее 0,001	Менее 0,001
	Индол-3-ацетат	99	96	1532 [2143 ... 984]	1793 [2249 ... 1353]	0,006	0,075
	Индол-3-бутират	99	96	11 [15 ... 6,4]	10,4 [14,9 ... 7,8]	0,622	1,000
	Индол-3-карбоксальдегид	99	96	37,3 [53,7 ... 30,3]*	56,3 [79 ... 43,8]	Менее 0,001	Менее 0,001
	Индол-3-лактат	99	96	564 [713 ... 436]	662 [890 ... 518]	0,007	0,075
	Индол-3-пропионат	99	96	405 [849 ... 230]*	870 [1363 ... 481]	Менее 0,001	Менее 0,001
	Кинуренин	99	96	2483 [3033 ... 2075]	2541 [2988 ... 2131]	0,950	1,000
	Кинуреновая кислота	98	96	14,1 [20,3 ... 10,8]	15,5 [19,2 ... 10,4]	0,960	1,000
	Ксантуреновая кислота	99	96	1,6 [2,7 ... 0,915]	2,7 [4,1 ... 1,3]	0,004	0,064
	Серотонин	99	96	414 [661 ... 264]*	648 [898 ... 500]	Менее 0,001	Менее 0,001
	Триптамин	99	96	0,107 [0,163 ... 0,071]*	0,221 [0,337 ... 0,125]	Менее 0,001	Менее 0,001
	Триптофан	99	96	18705 [22675 ... 15332]*	24062 [27806 ... 19792]	Менее 0,001	Менее 0,001
Хинолиновая кислота	99	96	118 [179 ... 78,1]	93,7 [126 ... 69,4]	0,004	0,064	
Фекалии	5-гидроксииндолацетат	97	95	0,109 [0,511 ... 0,043]	0,207 [0,529 ... 0,06]	0,191	1,000
	Антралиловая кислота	99	96	0,106 [0,169 ... 0,078]	0,106 [0,149 ... 0,08]	0,816	1,000
	Индол	99	96	327 [595 ... 186]	243 [368 ... 157]	0,007	0,075
	Индол-3-акрилат	98	96	1,2 [2,3 ... 0,677]	1,6 [2,6 ... 0,815]	0,115	0,875
	Индол-3-ацетат	99	96	6,1 [14,4 ... 2,8]	4,2 [9,1 ... 2,1]	0,018	0,180
	Индол-3-бутират	99	96	0,447 [0,721 ... 0,284]	0,384 [0,677 ... 0,228]	0,153	1,000
	Индол-3-карбоксальдегид	99	96	1,7 [3,5 ... 1,1]	1,8 [3,3 ... 0,861]	0,596	1,000
	Индол-3-лактат	97	96	0,178 [0,361 ... 0,118]	0,196 [0,436 ... 0,128]	0,691	1,000
	Индол-3-пропионат	99	96	3,6 [6,3 ... 1,5]	2,9 [7,1 ... 1,4]	0,836	1,000
	Кинуренин	99	96	0,184 [0,478 ... 0,106]	0,206 [0,379 ... 0,109]	0,938	1,000
	Кинуреновая кислота	99	96	3,3 [8,3 ... 1,2]	2,9 [7 ... 1,2]	0,439	1,000
	Ксантуреновая кислота	99	94	1,7 [4 ... 0,255]	1,1 [2,5 ... 0,256]	0,210	1,000
	Триптамин	99	96	0,18 [0,924 ... 0,062]	0,117 [0,569 ... 0,055]	0,117	0,875
	Триптофан	97	95	39,1 [81,3 ... 18]	38,5 [84,7 ... 20,1]	0,899	1,000
Хинолиновая кислота	99	96	2,3 [4,6 ... 1,1]	2,6 [5,4 ... 1,4]	0,219	1,000	

\* Статистически значимые различия при  $p \leq 0,05$  в сравнении с группой здоровых доноров.

1 до 10 % в течение 4 мин, далее до 90% В к 9-й мин анализа. Скорость потока подвижной фазы 0,40 мл/мин. Для детектирования использовался масс-спектрометрический детектор на основе MPM Agilent 6460 с тройным квадруполом («Agilent inc.», США) и ионизацией электрораспылением. Полученный сигнал обрабатывался с помощью программного обеспечения Masshunter («Agilent inc.», США). Концентрацию метаболитов рассчитывали методом внутреннего стандарта (2-гидроксиникотиновая кислота). Аналитические стандарты были подготовлены с использованием искусственной матрицы, содержащей бычий сывороточный альбумин и хлорид натрия. Изученные метаболиты были добавлены в матрицу и приготовлены в соответствии с методом анализа. Для подготовки образцов сыворотки крови к 100 мкл сыворотки добавляли внутренний стандарт (2-гидроксиникотиновую кислоту), белки осаждали ацетонитрилом, супернатант выпаривали и повторно растворяли в 10%-ном метаноле в воде с добавлением аскорбиновой кислоты для предотвращения окисления анализируемых веществ. Образцы кала лиофилизировали до сухого остатка, затем навеску массой 5 мг экстрагировали 50%-ным водным раствором метанола с добавлением внутреннего стандарта и аскорбиновой кислоты. После центрифугирования образец анализировали методом ВЭЖХ-МС / МС.

Статистическую обработку данных проводили методами непараметрической статистики с использованием языка программирования R версии 4.1.0 и среды анализа данных Rstudio версии 1.4.1717. Основные статистические характеристики выборки представлены в виде медианы (Me), верхнего (HQ) и нижнего (LQ) квартиля (Me [HQ ...LQ]). Перед межгрупповым сравнением показателей проводили очистку данных от «выскакивающих значений», которые считали сомнительными наблюдениями. Для выявления статистически значимых различий между группами использовали критерий Манна-Уитни. Для устранения ошибок пере-предсказания полученные значения r-величин корректировались по методу Бенджамини-Йекутиэли. Межгрупповые различия признавались статистически значимыми при значении скорректированной r-величины менее 0,05. Считалось, что между группами существуют различия на уровне тенденции, если значение скорректированной r-величины

находились в диапазоне от 0,05 до 0,1.

**Результаты и обсуждение.** В результате исследования нами было показано, что в обеих исследованных группах главными – доминантными – продуктами метаболизма триптофана, которые определяются в плазме крови в высоком содержании, являются: кинуренин, индол-3-ацетат, индол-3-пропионат, индол-3-лактат и серотонин (таблица).

Как видно из таблицы, у больных НМРЛ происходит статистически значимое снижение содержания самого триптофана в сыворотке крови по сравнению со здоровыми донорами. У них же были статистически значимо снижены уровни триптамина, серотонина, индол-3-пропионата, индол-3-акрилата и индол-3-карбоксальдегида, выявлена тенденция к снижению уровней индол-3-ацетата, и индол-3-лактата; большинство этих метаболитов имеет микробиотическое происхождение. Среди метаболитов кинуренинового пути обмена триптофана в крови обнаружены тенденции к повышению количества хинолиновой кислоты, и к снижению – ксантуреновой кислоты.

При исследовании содержания метаболитов триптофана в кале у здоровых доноров и у больных НМРЛ нами установлено, что у последних наблюдается тенденция к повышению содержания индола, а статистически значимых изменений не найдено (таблица).

Следует отметить, что доминантным метаболитом триптофана в кишечнике, как в норме, так и у больных НМРЛ, является индол. Интересно, что в отличие от сыворотки, в которой у больных регистрируется тенденция к снижению индол-3-ацетата, в образцах кала не выявлено его изменений по сравнению с донорами. Индол-3-ацетат может быть метаболизирован до хинолиновой кислоты через антралиловую кислоту в энтероцитах и иммунных клетках кишечника, на что указывает тенденция к повышению уровня хинолиновой кислоты в сыворотке больных.

Таким образом, в сыворотке крови больных НМРЛ концентрации почти всех доминантных метаболитов триптофана снижаются, тогда как концентрация предшественника НАД<sup>+</sup> – хинолиновой кислоты в тенденции возрастает. Хинолиновая кислота считается токсичной [3], она является важным регулятором синтеза провоспалительных цитокинов и образуется в высоких концентрациях в макрофагах [10], видимо, внося вклад в формирова-

ние воспалительного микроокружения опухоли.

В литературе содержатся противоречивые данные относительно оценки содержания метаболитов триптофана у онкологических больных. Так, одни исследователи описывают статистически значимое повышение содержания как триптофана, так и кинуренина [13], а другие демонстрируют повышение уровня кинуренина и снижение содержания триптофана в сыворотке крови у онкобольных [9]. Такие отличия можно объяснить тем, что изучались различные типы опухолей, а также тем, что опухоли являются гетерогенными по клеточному составу и особенностям метаболизма. Вероятно, и особенность микробиоты вносит такие различия, однако это пока остается не изученным.

**Заключение.** Снижение уровней триптофана и его доминантных метаболитов в сыворотке больных НМРЛ, по-видимому, не связано с нарушением микробиотического синтеза в кишечнике или потребления данной аминокислоты с пищей, а обусловлено утилизацией триптофана опухолевыми клетками, поскольку его содержание в кале больных соответствует таковому у здоровых доноров. Возможно, это указывает на активацию индольного пути метаболизма триптофана или отражает снижение всасывания данных метаболитов в кишечнике при НМРЛ. Полученные нами данные свидетельствуют, что не только опухоли желудочно-кишечного тракта, но и анатомически отдаленные опухоли, в частности рак легкого, могут служить «триптофановой ловушкой», а повышенный уровень хинолиновой кислоты характеризует дисбаланс триптофанового обмена с образованием токсичных метаболитов у данного контингента больных.

*Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы по договору 0373100122121000031 на выполнение научно-исследовательской работы по проекту «Изучение системы IDO1/TDO2-KYN-AhR в системе хозяин-микробиота-опухоль при злокачественных новообразованиях с целью разработки пролекарства для их лечения», от 01.06.2021 г. с ФГБУ «ЦСП» ФМБА России.*

## Литература

1. Кит О.И. Молекулярно-генетические и фенотипические особенности больных аденокарциномой легкого жителей юга России / О.И. Кит, Д.И. Водолажский, А.Ю. Максимов, Ю.Н.

Лазутин [и др.] // Молекулярная медицина. - 2016. - Т. 14, № 6. - С. 35-40. [Kit OI.

Molecular genetic and phenotypic characteristics of patients with lung adenocarcinoma among inhabitants of the south of Russia / Kit OI, Vodolazhsky DI, Maksimov AYU, Lazutin YuN [et al.] // Molecular medicine. - 2016. - Vol. 14, № 6. - P. 35-40.

2. Особенности сопряжения кишечного и сывороточного пулов индоллов при ожирении / Шестопалов А.В., Шатова О.П., Заболотнева А.А. [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2021. - Т. 24, № 10. - С. 3-12. Doi: 10.29296/25877313-2021-10-01

Coupling features of intestinal and serum indole pools in obesity / Shestopalov A.V., Shatova O.P., Zabolotneva A.A., Gaponov A.M., Moskaleva N.E., Appolonova S.A., Makarov V.V., Yudin S.M., Romyantsev A.G., Roumiantsev S.A. // Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry. - 2021. - Т. 24, № 10. - С. 3-12. Doi: 10.29296/25877313-2021-10-01.

3. Heyes MP. Quinolinic acid and inflammation // Ann N Y Acad Sci. 1993. - Vol. 679. - P. 211-6. Doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb18300.x

4. Hsu YL. Lung cancer-derived galectin-1 contributes to cancer associated fibroblast-mediated cancer progression and immune suppression through TDO2/kynurenine axis / YL Hsu, JY

Hung, SY Chiang [et al.] // Oncotarget. - 2016. - Vol. 7, № 19. - P. 27584-98. Doi: 10.18632/oncotarget.8488

5. Kasper SH. Chemical inhibition of kynureninase reduces pseudomonas aeruginosa quorum sensing and virulence factor expression / SH Kasper, RP Bonocora, JT Wade [et al.] // ACS Chem. Biol. - 2016. - Vol. 11, № 4. - P. 1106-1117. Doi: 10.1021/acschembio.5b01082

6. Kennedy PJ. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis / PJ Kennedy, JF Cryan, TG Dinan [et al.] // Neuropharmacology. 2017; 112:399e412. Doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.07.002

7. Lamas B. Aryl hydrocarbon receptor and intestinal immunity / B Lamas, JM Natividad, H Sokol // Mucosal Immunology. - 2018. - Vol. 11, № 4. - P. 1024-38. Doi: 10.1038/s41385-018-0019-2

8. Lamas B. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligand / B Lamas, ML Richard, V Leducq [et al.] // Nature medicine. - 2016. - Vol. 22, № 6. - P. 598-605. Doi: 10.1038/nm.4102

9. Lanser L. Inflammation-induced tryptophan breakdown is related with anemia, fatigue, and depression in cancer / L Lanser, P Kink, EM Egger [et al.] // Front Immunol. - 2020. - Vol.

11. - P. 249. Doi: 10.3389/fimmu.2020.00249

10. Lugo-Huitrón R. Quinolinic acid: an endogenous neurotoxin with multiple targets / R Lugo-Huitrón, P Ugalde Muñiz, B Pineda [et al.] // Oxid Med Cell Longev. - 2013. - Vol. 2013. - P. 104024. Doi: 10.1155/2013/104024

11. Mandarano M. Kynurenine/tryptophan ratio as a potential blood-based biomarker in non-small cell lung cancer / M Mandarano, E Orecchini, G Bellezza [et al.] // Int J Mol Sci. - 2021. - Vol. 22, № 9. - P. 403. Doi: 10.3390/ijms22094403

12. Ninomiya S. Tumor indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) inhibits CD19-CAR T cells and is downregulated by lymphodepleting drugs / S Ninomiya, N Narala, L Huye [et al.] // Blood. - 2015. - Vol. 125, № 25. - P. 3905-16. Doi: 10.1182/blood-2015-01-621474

13. Onesti CE. Tryptophan catabolism increases in breast cancer patients compared to healthy controls without affecting the cancer outcome or response to chemotherapy / CE Onesti, F Boemer, C Josse [et al.] // J Transl Med. - 2019. Vol. 17, № 1. - P. 239. Doi: 10.1186/s12967-019-1984-2

14. Schiering C. Feedback control of AHR signaling regulates intestinal immunity / C Schiering, E Wincent, A Metidji [et al.] // Nature. - 2017. Vol. 542, № 7640. - P. 242-5. Doi: 10.1038/nature21080

## АРКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.23

УДК 616-001.18:611.018.5-

07(=1.571.56-81)

А.В. Ефремова, В.А. Алексеев, А.А. Григорьева, С. Чинти

## МАРКЕРЫ БРАУНИНГА У ВЗРОСЛЫХ КОРЕННЫХ ЖИТЕЛЕЙ ЯКУТИИ В УСЛОВИЯХ ЕСТЕСТВЕННОГО ХОЛОДА

В данной работе проведен анализ профиля экспрессии в мононуклеарных клетках периферической крови маркеров активности бурой жировой ткани (CIDEA, PRDM 16), маркеров браунинга белых адипоцитов (HOXC9, Slc27A1) и маркера  $\beta$ -окисления жирных кислот (Cpt1a) у коренных жителей Якутии, проходчиков алмазодобывающей компании, которые в течение 3 мес. находились в условиях естественного холода. Для определения метаболического статуса были оценены антропометрические данные, уровень глюкозы и липидный профиль крови исследуемых.

**Ключевые слова:** бурая жировая ткань, холод, термогенез, браунинг, Якутия, ожирение.

In this work the expression profile in peripheral blood mononuclear cells of markers of brown adipose tissue activity (CIDEA, PRDM 16), markers of browning of white adipocytes (HOXC9, Slc27A1) and the marker of  $\beta$ -oxidation of fatty acids (Cpt1a) was analyzed in 150 indigenous residents of Yakutia, miners of a diamond mining company, who were exposed to natural cold for 3 months. To determine the metabolic status, anthropometric data, glucose level and blood lipid profile of were evaluated.

**Keywords:** brown adipose tissue, cold, thermogenesis, browning, Yakutia, obesity.

**Введение.** Ожирение характеризуется аберрантно повышенным количеством белой жировой ткани, возникающим в результате дисфункциональной регуляции энергетиче-

ского баланса [13]. Модуляция потребления и расхода энергии чрезвычайно сложна и является результатом интеграции многочисленных нейроэндокринных и экологических сигналов. Экспозиция на холоде является одним из главных доступных стимуляторов, способствующих расходу энергии за счет активации термогенных путей и таким образом обеспечивающей выживание в неблагоприятных температурных условиях [8, 12]. Известно, что холод способствует  $\beta$ -адренергической стимуляции через симпатическую

нервную систему, которая, в свою очередь, индуцирует термогенез, активируя при этом бурую жировую ткань (БЖТ) [7, 8, 12]. Активация БЖТ способствует окислению жиров для получения тепла, при этом вырабатывается повышенная экспрессия белка UCP1 [8]. Известно, что при стимуляции холодом белые адипоциты могут трансдифференцироваться в бежевые и коричневоподобные адипоциты (фенотип с повышенной экспрессией UCP1) в процессе, известном как браунинг, приводящем к выработке тепла [3]. Важно отметить,

Якутский НЦ комплексных медицинских проблем: **ЕФРЕМОВА Аграфена Владимировна** – к.б.н., с.н.с. a.efremova01@mail.ru, **АЛЕКСЕЕВ Владислав Амирович** – м.н.с., **ГРИГОРЬЕВА Анастасия Анатольевна** – м.н.с.; **ЧИНТИ Саверио** – MD, проф. Политехнического университета дель Марке, директор Центра по изучению ожирения, cinti@univpm.it