

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 β -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 β -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 aberrантно 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 β -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

что во время процесса браунинга также происходит пролиферация и дифференцировка предшественников бурых адипоцитов, способствующих росту популяции теплопродуцирующих клеток [14, 32]. В ряде исследований было показано, что активация БЖТ на моделях мышей способна предотвращать от таких заболеваний, как ожирение, диабет 2-го типа и атеросклероз [2, 6]. Таким образом, изучение регуляции БЖТ было особенно важным в качестве потенциальной мишени для лечения ожирения [14, 17]. Известно, что взрослые люди имеют различный объем и количество БЖТ, которое уменьшается в зависимости от возраста и ИМТ [11, 33]. Изучение активации и браунинга БЖТ у человека не является простым из-за нескольких ограничений. Наиболее часто используемым методом, доступным для этой цели, является исследование поглощения (18)F-ФДГ (2-дезоксид-2-[18F]фтор-d-глюкозы) методом позитронно-эмиссионной томографии-компьютерной томографии (ПЭТ-КТ), которая, помимо различных технических ограничений, является дорогостоящей и сложной.

В поиске альтернативных методов оценки активации БЖТ у людей нам показалось интересным исследование Палоу и его коллег, которое было проведено на самках крыс. Результаты этой работы показали, что экспрессия регуляторов активности БЖТ (CIDEA, Prdm16), браунинга белой жировой ткани (Hoxc9 и Slc27a1) и β -окисления жирных кислот (Cpt1a) в обеих тканях коррелирует с экспрессией одних и тех же маркеров в мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК) при стимуляции холодом [23]. Авторы пришли к выводу, что эти гены можно считать подходящими маркерами для оценки активности БЖТ в мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК), избегая использования инвазивных процедур [23]. Однако было не ясно, возможна ли экспрессия данных маркеров в МКПК человека и изменяется ли она в зависимости от воздействия холода. Проведенное ранее нами исследование показало, что подвергшиеся холодному воздействию взрослые коренные жители Якутии демонстрируют большую β -адренергическую активацию и потемнение висцеральных жировых депо по сравнению с группой сравнения, проживающей в термонейтральных условиях [12]. Целью нашего исследования являлась оценка экспрессии генов маркеров

браунинга в МКПК у подвергшихся холодному воздействию взрослых коренных жителей Якутии по сравнению с контрольной группой, а также оценка различий в метаболическом статусе между исследуемыми группами.

Материал и методы исследования. Исследование проведено в 2015 г. в Верхоянском и Анабарском районах Якутии в соответствии с руководящими принципами Хельсинкской декларации по этическому обращению с людьми. Протокол был одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП (протокол № 46 от 7 мая 2015 г.).

В исследование вошли 150 здоровых мужчин-проходчиков, коренной национальности, занятых открытой добычей алмазов в Анабарском районе Якутии (Полярная зона, группа холодного воздействия), и 29 здоровых контрольных испытуемых, проживающих в г. Якутске (городская зона) в термонейтральных условиях. Испытуемые, включенные в группу воздействия холодом, проводили в среднем 8 ч в день, работая в шахте в течение 3 мес. (с декабря по февраль) при средней температуре $-45/-52^{\circ}\text{C}$. Было проведено анкетное интервью, чтобы оценить количество времени, проведенного в холодных условиях, исходя из профессиональных обязанностей. 29 здоровых мужчин были включены в контрольную группу летом (август), когда средняя температура воздуха составляла от $+16^{\circ}\text{C}$ до $+18^{\circ}\text{C}$. Аналогичным образом, во время забора крови координатор исследования провел анкетное интервью, чтобы убедиться, что никто из лиц, принадлежащих к контрольной группе, не подвергался воздействию холода в течение последних 3 мес. перед исследованием. Для этой цели использовался специальный вопросник, подготовленный исследовательской группой. Здоровые контрольные испытуемые были набраны через клинику Якутского научного центра комплексных медицинских проблем. Лица с документально подтвержденным диагнозом метаболического заболевания, такого как метаболический синдром, диабет 2-го типа, дислипидемия, или любого другого хронического заболевания, а также принимающие любые лекарственные средства, которые могли бы повлиять на метаболизм глюкозы или липидов, были исключены из этого исследования. Перед зачислением в исследование все участники под-

писали форму письменного согласия.

Масса тела и рост исследуемых измерялись стандартными весами и стадиометром соответственно. Индекс массы тела (ИМТ) ($\text{кг}/\text{м}^2$) рассчитывали путем деления массы тела (кг) на рост (м) в квадрате. Окружность талии (см) измеряли в положении стоя в средней точке расстояния от нижнего края реберной дуги до подвздошного гребня подвздошной кости. Окружность бедра (см) измеряли в положении стоя на уровне больших вертелов бедренных костей.

Образцы крови были взяты у испытуемых натощак утром между 8:00 и 11:00 ч. Отбор проб проводили в феврале для группы холодного воздействия и в августе для контрольной группы, после 3 мес. воздействия холодных и термонейтральных условий соответственно. После сбора образцы немедленно замораживали при температуре -60°C и транспортировали в лабораторию Якутского научного центра комплексных медицинских проблем.

Показатели глюкозы, триглицеридов (тг), общего холестерина и холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли с помощью автоматизированного биохимического анализатора Labio 200 (Mindray Medical International Limited, Nanshan, Shenzhen 518057, Китай) с использованием наборов Biocon (Biocon, Electronic City, 560100 Bangalore (Индия)). Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) оценивали по следующим формулам:

$$\text{ЛПНП} = \text{общий холестерин} - \text{ЛПОНП} - \text{ЛПВП};$$

$$\text{ЛПОНП} = (\text{тг})/2,2.$$

Коэффициент атерогенности (Ка) рассчитывали по формуле [16]:

$$\text{Ка} = (\text{общий холестерин} - \text{ЛПВП})/\text{ЛПВП}.$$

Сбор МКПК и количественный ПЦР анализ. Образцы цельной крови были собраны в вакутейнеры с ЭДТА. МКПК выделяли методом градиентного разделения с использованием набора OptiPrepTM (D1556, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, (США)) в соответствии с инструкциями производителя и модификациями, ранее описанными в исследовании Палоу [19]. Качество полученных образцов РНК было оценено на нанофотоме-

тре IMPLLEN P-300 (Германия). После определения качества образцы РНК хранились при температуре -80 °С.

Экспрессия генов в МКПК была определена методом RT-PCR SFX96 (Германия). Обратная транскрипция была проведена на термоциклере T-100 Thermal Cycler («Bio-Rad»). Условия реакции были следующие: 5 мин при 25°C, 30 мин при 42°C и 5 мин при 85°C. Каждая ПЦР проба состояла из разбавленной пробы кДНК (1:5), прямого и обратного праймера (1µМ), раствора SYBR Green PCR Master Mix («Bio-Rad») и DEPC воды, общий объем составил 20 µl.

Условия ПЦР реакции: 15 мин при 95 °С, 1 мин при 60°C и 15 с при 95°C. Праймеры, использованные в данной работе, представлены в табл. 1.

Статистический анализ. Нормальность переменных оценивалась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Из-за малого размера выборки был применен непараметрический метод. Для суммирования переменных использовались медианный и интерквартильный диапазон (IQR). Для оценки различий использовался критерий суммы рангов Уилкоксона между двумя группами. Для исследования различий между группами была применена непараметрическая ANCOVA со сглаженной регрессией и тестом Юнга и Боумана. Маркеры и биохимические переменные были зависимыми переменными, а возраст и ИМТ - ковариатами. Была выполнена одна модель для каждой зависимой переменной. Непараметрическая ANCOVA была также применена для оценки влияния количества часов холодного воздействия на распределение каждого маркера и биохимических переменных у испытуемых, подвергшихся холодному воздействию, используя ИМТ в качестве ковариата. На основе распределения времени холодной экспозиции были рассмотрены четыре класса: 1 или 2 ч, 4 или 4,5 ч, 8 или 10 ч, 11 ч. Для проверки гипотез применялся метод коррективов Р-значения Бенджамини-Хохберга. Для биохимических переменных также рассматривалось взаимодействие между классами холодного воздействия и ИМТ. Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали p<0,05.

Результаты и обсуждение. Всего в этом исследовании приняли участие 179 чел.: 29 из них принадлежали к контрольной группе, а 150 исследуемых - к группе с холодным воз-

Последовательность нуклеотидов праймеров, использованных для реал-тайма ПЦР

Gene	Forward Primer (5'-3')	Reverse Primer (5'-3')
Cidea	ATCGGCTCCTTAACGTGAA	AACCGCAGCAGACTCCTCA
Cpt1a	TCCACGATTCCACTCTGCTC	CAGCAACCCCGTGGCC
Hoxc9	CAGCAACCCCGTGGCC	CCGAGGTCCCTGGTAA
Prdm16	CCCAACAAGTACAGCCTGGA	GCGGATGAGGTTGGACTTCC
Slc27a1	GCGATATACCAGGAGCTGCA	TCTTGAAGGTGCCTGTGGTG
GAPDH (reference gene)	GTCGGAGTCAACGGATTTGGT	AGTGATGGCATGGACTGTGG

Примечание. Cidea, cell death-inducing DNA fragmentation factor- α -like effector A; Cpt1a, carnitine palmitoyl transferase 1a; Hoxc9, homeo box C9; Prdm16, PR domain containing protein-16; Slc27a1, solute carrier family 27.

действием. Распределение каждой переменной было асимметричным, поэтому был выбран непараметрический статистический подход. Средний возраст исследуемых составил 32 года (IQR: 28; 38). Среди лиц, подвергшихся воздействию холода, 35% подвергались воздействию холода менее 5 ч, причем 21% испытуемых подвергались воздействию холода менее 2 ч; 65% подвергались воздействию холода более 5 ч, а 55% - в течение 11 ч. Не было обнаружено существенных различий в возрасте, окружности талии (ОТ) и соотношении окружности талии и бедер (ОТ/ОБ) между двумя группами. Параметры массы тела, роста, ИМТ и окружности бедер были значительно ниже в группе холодного воздействия по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

Исследование экспрессии генов в МКПК выявило достоверно более низкие уровни экспрессии CIDEA и более высокие уровни экспрессии HOXC9 в группе холодного воздействия по сравнению с контрольной группой, в то время как достоверных различий в экспрессии других мар-

керов обнаружено не было (табл. 3). После поправки на возраст (а также с поправкой на ИМТ и без нее) циркулирующий общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП и триглицериды, а также коэффициент атерогенности были сопоставимы между двумя группами в анализах. Однако в группе с холодным воздействием уровень циркулирующей глюкозы был значительно выше, чем в контрольной группе (табл. 3).

В табл. 4 приведены результаты анализа, проведенного в группе холодного воздействия, и, в связи с количеством пропущенных значений маркеров, мы сравнили испытуемых, подвергавшихся воздействию холода менее 11 ч, и испытуемых, подвергавшихся воздействию холода в течение 11 ч. Четкой тенденции в скорректированных медианах и статистически значимых различий в распределении маркеров не наблюдалось. Это можно объяснить высокой вариабельностью распределения маркеров в каждой исследуемой группе. Статистически значимая разница между исследуемыми группами наблюдалась для таких показателей, как ИМТ,

Таблица 1

Таблица 2

Антропометрические характеристики исследуемых групп

	Контрольная группа n=29	Группа холодового воздействия n=150	p
Возраст [лет, median (IQR)]	34 (29;38)	32 (28;38,5)	0,522
Рост [см, median (IQR)]	174 (171;176)	172 (168;176)	0,011
Масса тела [кг, median (IQR)]	75 (73;81)	70 (64;78)	<0,001
ИМТ [кг/м ² , median (IQR)]	25,61 (23,84; 27,04)	24,06 (22,15; 26,51)	0,023
ОТ [см, median (IQR)]	92 (84;96)	85 (78;95)	0,082
ОБ [см, median (IQR)]	100 (99; 102)	95 (92; 101)	0,001
ОТ/ОБ [median (IQR)]	0,91 (0,85; 0,93)	0,89 (0,85; 0,95)	0,872

Экспрессия генов маркеров браунинга и утилизации жирных кислот в МКПК и биохимические показатели при воздействии холодом

Маркеры МКПК	Контрольная группа n=29	Группа холодового воздействия n=150	RSE	Coefficient	p*
	Adj.Median (CI 95%)	Adj.Median (CI 95%)			
<i>CIDEA</i>	0,49 (0,43;0,58)	0,30 (0,22; 0,43)	0,467	0,019	0,042
<i>PRDM16</i>	2,97 (1,99;3,64)	1,74 (0,66; 3,42)	3,727	0,362	0,622
<i>SLC27A1</i>	1,30 (0,92; 1,88)	1,12 (0,73; 1,78)	3,772	0,125	0,761
<i>HOXC9</i>	0,96 (0,61;1,18)	1,75 (0,90; 2,42)	2,891	0,271	0,038
<i>CPT1A4</i>	2,40 (1,73; 2,83)	2,30 (0,55; 2,99)	4,167	0,155	0,931
Биохимические показатели					
<i>Глюкоза (ммоль/л)</i>	4,42 (4,35; 4,69)	5,29 (5,22; 5,36)	0,851	0,121	0,025
<i>Триглицериды (ммоль/л)</i>	1,27 (1,00; 1,61)	1,22 (1,08; 1,47)	0,563	0,016	0,763
<i>Общий холестерин (ммоль/л)</i>	5,12 (4,71; 5,54)	4,99 (4,81; 5,17)	0,728	0,019	0,888
<i>ЛПНП (ммоль/л)</i>	3,30 (2,95;3,63)	3,08 (2,79;3,20)	0,842	0,191	0,856
<i>ЛПВП (ммоль/л)</i>	1,21 (1,02; 1,41)	1,59 (1,13; 1,99)	0,534	0,011	0,557
<i>ЛПОНП (ммоль/л)</i>	0,71 (0,58; 0,84)	0,55 (0,49; 0,62)	0,474	0,021	0,899
<i>Ka</i>	3,42 (2,56; 4,51)	3,33 (2,61; 4,07)	0,062	0,062	0,878

Примечание. В табл.3-4: RSE – остаточная стандартная ошибка; Adj. Mediana – скорректированная медиана со сглаженной регрессией; CI 95% - 95% доверительный интервал; Ka – коэффициент атерогенности.

* непараметрический тест ANCOVA с помощью сглаживающей регрессии с корректировкой р-значения Бенджамини-Хохберга; каждая модель была скорректирована с учетом возраста и ИМТ.

общий холестерин и коэффициент атерогенности, для которых скорректированные медианы уменьшались при увеличении количества часов нахождения на холоде.

Это первое исследование, посвященное изучению экспрессии генов регуляторов активации бурых, бежевых адипоцитов и окисления жирных кислот в МКПК у людей, которые хронически подвергались воздействию экстремально низких температур. Наши данные показали, что исследуемые, подвергшиеся холодному воздействию, экспрессировали более низкие уровни маркера бурых адипоцитов *CIDEA* и более высокие уровни маркера бежевых адипоцитов *HOXC9* по сравнению с контролем, в то время как экспрессия других изученных нами генов достоверно не различалась между группами. Интересно, что люди, подвергшиеся воздействию холода в этом исследовании, имели более высокий уровень глюкозы в крови, но более низкие уровни массы тела, ИМТ и окружности бедер по сравнению с контролем, что, возможно, отражало более здоровый метаболический статус. Полученные нами данные доказали, что определенные маркеры бурых и бежевых адипоцитов могут быть обнаружены в МКПК человека и изменяются в зависимости от воздействия холода, потенциально отражая изменения в

активации БЖТ, процесса браунинга в белой жировой ткани и связанном с ними метаболическом статусе исследуемых.

Повышенные энергетические затраты, связанные с индуцированной холодом активацией БЖТ и браунинга, привлекли огромный интерес к ее потенциалу в лечении ожирения и метаболических заболеваний [9, 11,14, 19, 32]. На самом деле, в последние десятилетия были предприняты многочисленные исследования по выявлению регуляторов браунинга и альтернативных маркеров, ответственных за активацию БЖТ [11, 14, 15, 17, 20, 28, 32]. Однако поскольку для оценки браунинга доступны только инвазивные методы [18], изучение этих процессов в организме человека имеют ограничения. Поэтому определение маркеров браунинга или ассоциированных с браунингом метаболических изменений имеет научную ценность. В работе Villarroa и соавт. были обнаружены циркулирующие «батоксины» [30], хотя ни один из них не был признан действительным маркером активации БЖТ. Интересно, что данные Палоу показали, что индуцированные холодом изменения экспрессии нескольких генов, регулирующих браунинг и окисление жирных кислот БЖТ и белой жировой ткани у крыс, отражаются изменениями экспрессии тех же маркеров в МКПК,

указывая на внимание к новым потенциальным аналитическим маркерам в МКПК [23]. Тем не менее это открытие никогда не было исследовано и подтверждено на людях.

Недавнее наше исследование показало, что у взрослых жителей Якутии, подвергшихся холодному воздействию, наблюдается более интенсивное потемнение висцеральных жировых депо по сравнению с лицами, живущими в термонейтральных условиях [12]. Одна из задач исследования заключалась в поиске ответа на вопрос, проявляют ли жители Якутии, принадлежащие к одной и той же популяции, также дифференциальную экспрессию МКПК маркеров, идентифицированных Палоу и его коллегами. Испытуемые, подвергшиеся холодному воздействию, включенные в наше исследование, экспрессировали более высокие уровни маркера бежевых адипоцитов *HOXC9* и более низкие количества маркера коричневых адипоцитов *CIDEA* по сравнению с контролем. Этот вывод в некоторой степени согласуется с выводами Палоу и его коллег, чьи исследования проводились на самках крыс разного возраста (1, 2, 4 и 6 мес.), подвергавшихся воздействию холода в течение одной недели [23]. Согласно нашим результатам, фактически холодное воздействие приводит к значительному увеличению экспрессии в МКПК

Таблица 4

Маркеры МКПК и биохимические показатели в группах сравнения в зависимости от времени экспозиции

Длительность экспозиции в условиях холода, ч									
	1-2 ч		4-4,5 ч		8-10 ч		11 ч		p
ИМТ [Median (CI 95%)]	n=31 31	26,26 (23,51;28,54)	n=21 21	25,51 (24,57;26,39)	n=14 14	24,33 (23,70; 25,39)	n=82 82	23,12 (21,73; 24,49)	<0,05
Маркеры МКПК									
CIDEA [Adj. median (CI 95%)]	1	-	8	0,36 (0,11;0,82)	7	0,33 (0,01; 0,848)	22	0,30 (0,02; 0,58)	0,974+
PRDM16[Adj. median (CI 95%)]	15	0,64(0,12; 2,55)	16	2,57 (0,74; 4,39)	8	0,85 (0,15; 3,46)	43	1,77 (0,68; 2,89)	0,684+
SLC27A1[Adj. median (CI 95%)]	6	0,18 (0,01; 2,74)	7	1,68 (0,05; 4,14)	8	3,05 (0,78; 5,26)	20	1,20 (0,03; 2,59)	0,799+
HOXC9 [Adj. median (CI 95%)]	24	2,02 (0,61; 3,42)	14	1,78 (0,11; 3,50)	11	3,33 (1,24; 5,41)	52	1,68 (0,72; 2,64)	0,524+
CPT1A4 [Adj. median (CI 95%)]	9	0,27 (0,08; 3,44)	9	2,58 (0,15; 5,80)	8	4,25 (0,86; 7,64)	22	2,29 (0,26; 4,32)	0,668+
Биохимические параметры									
Глюкоза (ммоль/л) [Adj. median (CI 95%)]	31	5,10 (4,74; 5,47)	20	5,28 (4,86; 5,70)	14	5,46 (4,91; 6,02)	82	5,20 (4,98; 5,42)	0,831
Триглицериды (ммоль/л) [Adj. median (CI 95%)]	31	0,96 (0,75; 1,18)	20	0,98 (0,74; 1,23)	14	1,29 (0,96; 1,61)	82	1,22 (1,09; 1,35)	0,217
Общий холестерин (ммоль/л) [Adj. median (CI 95%)]	31	4,99 (4,71; 5,27)	20	4,63 (4,31; 4,96)	14	4,39 (3,96; 4,72)	82	4,43 (4,16; 4,68)	<0,05
ЛПНП (ммоль/л) [Adj. median (CI 95%)]	31	2,93 (2,58; 3,27)	20	3,22 (2,83; 3,62)	14	2,87 (2,36; 3,89)	82	3,10 (2,90; 3,31)	0,881
ЛПВП (ммоль/л) [Adj. median (CI 95%)]	31	1,78 (1,35; 2,16)	20	1,19 (0,95; 1,49)	14	1,26 (0,93; 1,68)	82	1,38 (1,25; 1,51)	0,679
ЛПОНП (ммоль/л) [Adj. median (CI 95%)]	31	0,45 (0,35; 0,55)	20	0,48 (0,36; 0,59)	14	0,56 (0,41; 0,72)	82	0,56 (0,50; 0,62)	0,558
Ka [Adj. median (CI 95%)]	31	3,34 (2,97; 3,72)	21	3,04 (2,46; 3,46)	14	2,61 (2,04; 3,18)	82	2,64 (2,41; 2,86)	<0,05

НОХС9 у взрослых крыс (4 и 6 мес.) [23]. Считается, что этот маркер специфичен для бежевых жировых депо, и известно, что его экспрессия увеличивается при стимуляции браунинга (при введении росиглитазона) [31].

Таким образом, увеличение НОХС9 в МКПК людей, подвергнутых холодному воздействию, может отражать изменения экспрессии в их жировых депо, что делает его потенциальным кандидатом для использования в качестве маркера браунинга. Наши данные согласуются с результатами исследований по секвенированию РНК, показывающими, что БЖТ человека имеет сигнатуру экспрессии генов, напоминающую сигнатуру бежевых адипоцитов [25].

С другой стороны, Палоу и его коллеги не обнаружили существенных изменений экспрессии CIDEA в МКПК у взрослых крыс, подвергшихся воздействию холода, но они выявили

только явное снижение уровня мРНК этого маркера в БЖТ [23]. CIDEA широко экспрессируется на поверхности липидных капель бурых адипоцитов и отвечает за образование крупных липидных капель через стимулирование липидного обмена между ними [4]. Экспрессия CIDEA адипоцитов увеличивается в условиях, благоприятствующих отложению триглицеридов [22], что является противоположным явлением по сравнению с тем, что происходит при активации БЖТ. Согласно некоторым исследованиям, на самом деле он антагонизирует экспрессию UCP1 [26].

Более низкая экспрессия CIDEA в МКПК в исследованной группе, подвергшейся холодному воздействию, по сравнению с контролем может отражать аналогичные различия в экспрессии этого маркера БЖТ, уровни которого снижались после воздействия низких температур на живот-

ных моделях [23]. Оценка экспрессии CIDEA в МКПК имеет потенциал большой клинической значимости при изучении активации БЖТ человека и требует дальнейшего изучения. В нашем исследовании мы не смогли обнаружить различий в экспрессии Cpt1a4, Scl27a и PRDM16 у лиц, подвергшихся воздействию холода, при сравнении с контрольной группой. Это открытие контрастирует с исследованием Палоу и его коллег, которые наблюдали повышенную экспрессию Cpt1a4 и Scl27 у самок взрослых крыс при воздействии холода [23]. Различия в наших выводах и выводах Палоу можно объяснить несколькими факторами, например различными экспериментальными моделями, полом, возрастом, исследуемыми условиями и вариативностью этих маркеров в исследуемых группах. Группа, подвергшаяся холодному воздействию в настоящем исследовании, также

имела более низкую массу тела, ИМТ и окружность бедер, что, возможно, отражало более здоровый метаболический статус [1]. Хотя мы не обнаружили существенных различий в уровнях холестерина между нашими двумя группами, наши данные показали более низкие уровни ИМТ, общего холестерина и коэффициента атерогенности с увеличением ежедневного времени воздействия холода. Это открытие согласуется с данными, свидетельствующими об увеличении утилизации липидов и улучшении липидного профиля, индуцированного активацией БЖТ, вызванной холодной стимуляцией [5,6,10]. С другой стороны, другие сообщения выявили U-образную зависимость между температурой окружающей среды и сердечно-сосудистым риском, причем последняя возрастает при температурах ниже -1°C и выше 20°C [21]. Однако в большинстве этих исследований анализировались температуры в диапазоне от ~ -15 до -30°C , отличающиеся от нашего исследования, в котором подвергшиеся воздействию холода люди подвергались воздействию температур ниже -30°C . Кроме того, опытная группа, подвергшаяся воздействию холода, имела более высокий уровень глюкозы натощак по сравнению с контрольной группой. Хотя это открытие может показаться нелогичным, учитывая, что острая активация БЖТ увеличивает поглощение глюкозы, уровни глюкозы в плазме крови не изменяются при остром воздействии холода у людей. Таким образом, возможно, что у лиц с нормальной гликемией хроническая стимуляция БЖТ требует более высоких базальных уровней глюкозы для ее использования, не приводя к метаболическим нарушениям (нарушенной глюкозе натощак или инсулинорезистентности). Следует отметить, что уровень глюкозы натощак в обеих наших группах находился в пределах нормы.

Группа, подвергшаяся холодовому воздействию в настоящем исследовании, также имела более низкий уровень массы тела, ИМТ и окружность бедер, что, возможно, отражало более здоровый метаболический статус [1]. Хотя мы не обнаружили существенных различий в уровнях холестерина между нашими двумя группами, наши данные показали более низкие уровни ИМТ, общего холестерина и коэффициента атерогенности с увеличением ежедневного времени воздействия холода.

Это открытие согласуется с данными, свидетельствующими об увеличении утилизации липидов и улучшении липидного профиля, индуцированного активацией БЖТ, вызванной стимуляцией холодом [5, 6].

Заключение. В заключение следует отметить, что это первое исследование, демонстрирующее, что мононуклеарные клетки периферической крови человека экспрессируют маркеры бурых адипоцитов и браунинга, уровни мРНК CIDEA и HOXC9 варьируют в зависимости от воздействия холода. Основываясь на наших результатах, мы полагаем, что экспрессия CIDEA в МКПК человека может отражать его экспрессию в БЖТ в состоянии хронической активации, в то время как экспрессия HOXC9 может отражать экспрессию белых адипоцитов, подвергающихся трансдифференцировке от белого к бурому адипоцитогенезу, что делает оба маркера потенциально полезными маркерами активации БЖТ и процесса браунинга, заслуживающими дальнейшего изучения и валидации.

Литература

1. Armamento-Villareal, R.; Wingkun, N.; Aguirre, L.E.; Kulkarny, V.; Napoli, N.; Colleluori, G.; Qualls, C.; Villareal, D.T. The FTO gene is associated with a paradoxically favorable cardiometabolic risk profile in frail, obese older adults. *Pharm. Genom.* 2016; 26: 154–160. [CrossRef]
2. Bachman, E.S.; Dhillon, H.; Zhang, C.Y.; Cinti, S.; Bianco, A.C.; Kobilka, B.K.; Lowell, B.B. betaAR signaling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance. *Science* 2002; 297: 843–845. [CrossRef]
3. Barbatelli, G.; Murano, I.; Madsen, L.; Hao, Q.; Jumez, M.; Kristiansen, K.; Giacobino, J.P.; De Matteis, R.; Cinti, S. The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010; 298: E1244–E1253. [CrossRef]
4. Barneda, D.; Planas-Iglesias, J.; Gaspar, M.L.; Mohammadyani, D.; Prasanna, S.; Dormann, D.; Han, G.S.; Jesch, S.A.; Carman, G.M.; Kagan, V.; et al. The brown adipocyte protein CIDEA promotes lipid droplet fusion via a phosphatidic acid-binding amphipathic helix. *Elife* 2015; 4, e07485. [CrossRef] [PubMed]
5. Bartelt, A.; Bruns, O.T.; Reimer, R.; Hohenberg, H.; Ittrich, H.; Peldschus, K.; Kaul, M.G.; Tromsdorf, U.I.; Weller, H.; Waurisch, C.; et al. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nat. Med.* 2011; 17: 200–205. [CrossRef]
6. Berbee, J.F.; Boon, M.R.; Khedoe, P.P.; Bartelt, A.; Schlein, C.; Worthmann, A.; Kooijman, S.; Hoeke, G.; Mol, I.M.; John, C.; et al. Brown fat activation reduces hypercholesterolemia and protects from atherosclerosis development. *Nat. Commun.* 2015; 6: 6356. [CrossRef]
7. Cannon, B.; Nedergaard, J. Brown adipose

tissue: Function and physiological significance. *Physiol. Rev.* 2004; 84: 277–359. [CrossRef] [PubMed]

8. Cinti, S.; Graciotti, L.; Giordano, A.; Valerio, A.; Nisoli, E. COVID-19 and fat embolism: A hypothesis to explain the severe clinical outcome in people with obesity. *Int. J. Obes.* 2020. [CrossRef] [PubMed]

9. Cinti, S. Anatomy and physiology of the nutritional system. *Mol. Asp. Med.* 2019; 68: 101–107. [CrossRef] [PubMed]

11. Chondronikola, M.; Volpi, E.; Borsheim, E.; Porter, C.; Annamalai, P.; Enerback, S.; Lidell, M.E.; Saraf, M.K.; Labbe, S.M.; Hurren, N.M.; et al. Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2014; 63: 4089–4099. [CrossRef] [PubMed]

12. Cypess, A.M.; Lehman, S.; Williams, G.; Tal, I.; Rodman, D.; Goldfine, A.B.; Kuo, F.C.; Palmer, E.L.; Tseng, Y.H.; Doria, A.; et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N. Engl. J. Med.*

2009; 360: 1509–1517. [CrossRef] [PubMed]

13. Efremova, A.; Senzacqua, M.; Venema, W.; Isakov, E.; Di Vincenzo, A.; Zingaretti, M.C.; Protasoni, M.; Thomsen, M.; Giordano, A.; Cinti, S. A large proportion of mediastinal and perirenal visceral fat of Siberian adult people is formed by UCP1 immunoreactive multilocular and paucilocular adipocytes. *J. Physiol. Biochem.* 2019. [CrossRef]

14. Giordano, A.; Nisoli, E. Neuroendocrinology of Energy Balance. In *Obesity. Pathogenesis, Diagnosis and Treatment*; Endocrinology, 5; Sbraccia, P., Finer, N., Eds.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2018.

15. Giordano, A.; Frontini, A.; Cinti, S. Convertible visceral fat as a therapeutic target to curb obesity. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016; 15: 405–424. [CrossRef]

16. Goody, D.; Pfeifer, A. MicroRNAs in brown and beige fat. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids* 2019; 1864: 29–36. [CrossRef] [PubMed]

17. Ikewuchi, C.J.; Ikewuchi, C.C. Alteration of Plasma Lipid Profiles and Atherogenic Indices by *Stachytarpheta jamaicensis* L. (Vahl). *Biochemistry* 2009, 21. [CrossRef]

18. Inagaki, T.; Sakai, J.; Kajimura, S. Transcriptional and epigenetic control of brown and beige adipose cell fate and function. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2017; 18: 527. [CrossRef] [PubMed]

19. Jung, S.M.; Sanchez-Gurmaches, J.; Guertin, D.A. Brown Adipose Tissue Development and Metabolism. In *Brown Adipose Tissue*, 1st ed.; Handbook of Experimental Pharmacology, 251; Pfeifer, A., Klingenspor, M., Herzig, S., Eds.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2018; 4–23.

20. Nedergaard, J.; Cannon, B. The changed metabolic world with human brown adipose tissue: Therapeutic visions. *Cell Metab.* 2010; 11: 268–272. [CrossRef] [PubMed]

21. Madsen, L.; Myrmet, L.S.; Fjaere, E.; Oyen, J.; Kristiansen, K. Dietary Proteins, Brown Fat, and Adiposity. *Front. Physiol.* 2018; 9: 1792. [CrossRef]

22. Wang, Q.A.; Tao, C.; Gupta, R.K.; Scherer, P.E. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nat. Med.* 2013; 19: 1338–1344. [CrossRef]

23. Madaniyazi, L.; Guo, Y.; Williams, G.; Jaakkola, J.J.K.; Wu, S.; Li, S. The nonlinear association between outdoor temperature and cholesterol levels, with modifying effect of individual characteristics and behaviors. *Int. J.*

Biometeorol. 2020; 64: 367–375. [CrossRef] [PubMed]

24. Puri, V.; Ranjit, S.; Konda, S.; Nicoloro, S.M.; Straubhaar, J.; Chawla, A.; Chouinard, M.; Lin, C.; Burkart, A.; Corvera, S.; et al. Cidea is associated with lipid droplets and insulin sensitivity in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008; 105: 7833–7838. [CrossRef] [PubMed]

25. Reynes, B.; Garcia-Ruiz, E.; Oliver, P.; Palou, A. Gene expression of peripheral blood mononuclear cells is affected by cold exposure. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2015; 309: R824–R834. [CrossRef] [PubMed]

26. Rosenwald, M.; Perdikari, A.; Rulicke, T.; Wolfrum, C. Bi-directional interconversion of brite and white adipocytes. *Nat. Cell Biol.* 2013; 15: 659–667. [CrossRef]

27. Shinoda, K.; Luijten, I.H.; Hasegawa, Y.; Hong, H.; Sonne, S.B.; Kim, M.; Xue, R.; Chondronikola, M.; Cypess, A.M.; Tseng, Y.H.; et al. Genetic and functional characterization of clonally derived adult human brown adipocytes. *Nat. Med.* 2015; 21: 389–394. [CrossRef]

28. Slayton, M.; Gupta, A.; Balakrishnan, B.; Puri, V. CIDE Proteins in Human Health and Disease. *Cells* 2019; 8: 238. [CrossRef]

29. Shimizu, T.; Yokotani, K. Acute cold exposure-induced down-regulation of CIDEA, cell death-inducing DNA fragmentation factor- α -like effector A, in rat interscapular brown adipose tissue by sympathetically activated β 3-adrenoreceptors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; 387: 294–299. [CrossRef]

30. Yoneshiro, T.; Aita, S.; Matsushita, M.; Kayahara, T.; Kameya, T.; Kawai, Y.; Iwanaga, T.; Saito, M. Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *J. Clin. Investig.* 2013; 123: 3404–3408. [CrossRef] [PubMed]

31. Van Marken Lichtenbelt, W.D.; Vanhomerig, J.W.; Smulders, N.M.; Drossaerts, J.M.; Kemerink, G.J.; Bouvy, N.D.; Schrauwen, P.; Teule, G.J. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1500–1508. [CrossRef] [PubMed]

32. Villarroya, F.; Cereijo, R.; Villarroya, J.; Giral, M. Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017; 13: 26–35. [CrossRef] [PubMed]

33. Walden, T.B.; Hansen, I.R.; Timmons, J.A.; Cannon, B.; Nedergaard, J. Recruited vs. nonrecruited molecular signatures of brown, “brite,” and white adipose tissues. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012; 302: E19–E31. [CrossRef] [PubMed]

34. Wang, W.; Ishibashi, J.; Trefely, S.; Shao, M.; Cowan, A.J.; Sakers, A.; Lim, H.W.; O'Connor, S.; Doan, M.T.; Cohen, P.; et al. A PRDM16-Driven Metabolic Signal from Adipocytes Regulates Precursor Cell Fate. *Cell Metab.* 2019; 30: 174–189. [CrossRef] [PubMed]

35. Zingaretti, M.C.; Crosta, F.; Vitali, A.; Guerrieri, M.; Frontini, A.; Cannon, B.; Nedergaard, J.; Cinti, S. The presence of UCP1 demonstrates that metabolically active adipose tissue in the neck of adult humans truly represents brown adipose tissue. *FASEB J.* 2009; 23: 3113–3120. [CrossRef] [PubMed]

И.В. Кононова, М.П. Кириллина, С.И. Софронова,
Ф.А. Захарова

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ В АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ РЕГИОНОВ, ОСТРО НУЖДАЮЩИХСЯ В ЕГО ПРОФИЛАКТИКЕ

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.24

УДК 616-006.06:614.1

Для выявления территорий Арктики, в которых необходимо проведение срочных мероприятий для профилактики рака шейки матки (РШМ), в том числе вакцинопрофилактики, проведен сравнительный анализ заболеваемости РШМ между Архангельской, Мурманской областями, Республиками Карелия, Коми, Саха (Якутия), Красноярским краем, Чукотским, Ямало-Ненецким и Ненецким автономными округами и Россией в целом. В анализ включены годовые показатели заболеваемости РШМ на 100 тыс. населения, стандартизованные по возрасту. Множественный и парный ранговый анализы, а также расчет изменений ежегодной базисной заболеваемости РШМ, показали, что профилактика РШМ является важной задачей на всех этих территориях, и наиболее остро в ней нуждается население Ненецкого автономного округа, которое характеризуется значительной долей коренных жителей и этнических меньшинств.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, этносы, коренное население, Север.

To identify territories of the Arctic in which urgent measures are needed for prevention of cervical cancer (CC), including vaccine prevention, a comparative analysis of cervical cancer incidence was carried out among the Arkhangelsk, Murmansk regions, the republics Karelia, Komi, Sakha (Yakutia), Krasnoyarski Krai, Chukotka, Yamalo-Nenets and Nenets Autonomous Okrugs and Russia as a whole. The analysis includes the annual cervical cancer incidence rates per 100 thousand populations, standardized by age. Multiple and paired rank analyzes, as well as the calculation of changes in the annual baseline cervical cancer incidence, showed that cervical cancer prevention is an important task in these territories, and the population of the Nenets Autonomous Okrug, which is characterized by a significant proportion of indigenous people and ethnic minorities, needs it most urgently.

Keywords. HPV, vaccination, immunization, ethnic groups, indigenous population, North

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **КОНОНОВА Ирина Васильевна** – к.м.н., н.с., irinakon.07@mail.ru, SPIN-код: 3282-7170, ORCID: 0000-0002-9243-6623, **КИРИЛЛИНА Мария Петровна** – к.б.н., в.н.с. – руковод. лаб., **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с. – руковод. отдела, **ЗАХАРОВА Федора Аполлоновна** – д.м.н., проф. Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова.

Введение. Разработка и доступность вакцин против вируса папилломы человека (ВПЧ) предоставили исключительную возможность для профилактики ВПЧ-ассоциированного рака, к которому относят рак шейки матки (РШМ), орофарингеальный, анальный, вагинальный раки, рак вульвы и рак полового члена [7].

28 стран Европейского региона ВОЗ добавили вакцинацию против ВПЧ в свои расписания плановой иммунизации [10], также как США и Канада [6,7].

В глобальной стратегии ВОЗ на период 2020-2030 г. для ускорения элиминации РШМ признается исключительная важность включения иммунизации против ВПЧ в национальные здоровьесберегающие программы всех стран мира. ВОЗ подчеркивает, что для элиминации РШМ все страны должны достичь и поддерживать заболеваемость РШМ на уровне менее 4 случаев на 100 000 женщин в год. Среди мероприятий по ликвидации РШМ ВОЗ отмечает путь полной вакцинации