

на правах рукописи

НИКАНОРОВА АЛЕНА АФАНАСЬЕВНА

**ГЕНЕТИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОЦЕССОВ
ТЕРМОГЕНЕЗА У ЖИТЕЛЕЙ ЭКСТРЕМАЛЬНО ХОЛОДНОГО
РЕГИОНА СИБИРИ**

1.5.4 – биохимия

1.5.7 – генетика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Уфа – 2025

Работа выполнена в лаборатории молекулярной генетики ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» и в научно-исследовательской лаборатории молекулярной биологии Института естественных наук ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова».

Научный руководитель: Барашков Николай Алексеевич, кандидат биологических наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (г. Якутск).

Научный консультант: Федорова Сардана Аркадьевна, доктор биологических наук, зав. научно-исследовательской лаборатории молекулярной биологии Института естественных наук, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (г. Якутск).

Официальные оппоненты:

Зинченко Рена Абульфазовна, член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией генетической эпидемиологии ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (г. Москва).

Ризванов Альберт Анатольевич, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины, Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (г. Казань).

Ведущая организация:

ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ) (г. Томск).

Защита диссертации состоится «03» декабря 2025 г. в «10.00» часов на заседании Диссертационного совета 24.1.218.01 (Д 002.198.01) при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71, конференц-зал ИБГ УФИЦ РАН (ком. № 406). С диссертацией можно ознакомиться на сайтах ВАК РФ (<https://vak.gisnauka.ru>) и УФИЦ РАН (<http://ufaras.ru>).

Автореферат разослан «___» _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор биологических наук,
доцент

Гульназ Фаритовна Корытина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Климат Республики Саха (Якутия) характеризуется экстремально низкими температурами воздуха в зимнее время, что делает этот регион одним из самых холодных мест в северном полушарии (температурный минимум $-71,2^{\circ}\text{C}$). Климатические особенности Якутии обусловлены географическим положением, рельефом местности и влиянием общей циркуляции атмосферы. Наиболее многочисленным коренным народом, проживающим в этом регионе России, являются якуты (саха), которые считаются потомками тюркоязычных племен, переселившихся на среднюю Лену с территорий, прилегающих к оз. Байкал. Якуты создали уникальный «северный» тип скотоводства и коневодства, приспособившись к жизни в условиях экстремально холодного климата, что, в свою очередь, свидетельствует о вероятности наличия у них сформировавшихся адаптивных признаков к холоду. Многочисленные исследования выявили у коренных народов Севера некоторые морфологические и физиологические черты, которые были определены как возможные фенотипические признаки адаптации человека к холодному климату. Однако, по мнению большинства исследователей явных фенотипических признаков, которые могли бы однозначно свидетельствовать об адаптации человека к холодному климату не прослеживается, как это было показано с другим климатическим фактором – ультрафиолетовым излучением, с интенсивностью воздействия которого связана степень пигментации кожи. Тем не менее, поиск фенотипических признаков адаптации человека к холодному климату не теряет своей актуальности. Одной из наиболее ярких физиологических черт коренных народов Севера является более высокая базальная скорость метаболизма (БСМ) в зимний период по сравнению с европейскими популяциями (Galloway et al., 2000; Leonard et al., 2002; Snodgrass et al., 2006; Snodgrass et al., 2008; Leonard et al., 2014). Увеличение БСМ рассматривается как адаптация организма к условиям хронического и сильного холодового стресса, которое достигается за счёт повышения выработки тепла с помощью адаптивного термогенеза (Snodgrass et al., 2005). Адаптивный термогенез является защитной реакцией организма на холодовое воздействие, который помогает поддерживать внутреннее тепло с помощью теплообразования посредством сократительного термогенеза (дрожь) в скелетных мышцах и несократительного термогенеза в бурой жировой ткани (БуЖТ).

В настоящее время в мире активно изучаются гормоны, которые могут участвовать в регуляции процессов адаптивного термогенеза, такие как гормоны щитовидной железы (трийодтиронин – Т3 и тироксин – Т4), а также гормоны белой

жировой ткани (лептин) и скелетных мышц (ирисин). Эти гормоны могут увеличивать вклад сократительного и несократительного термогенеза в теплообразование при воздействии холодового стресса (Boström et al., 2012; Mai et al., 2020; Monsalve et al., 2023). В настоящее время известны гены, которые контролируют терморецепторы (*TRPM8*, *TRPV1*), терморегуляцию (*UCP1*, *UCP3*, *PTGS2*), мембранный транспорт (*UCP2*, *UCP4*, *UCP5*, *UCP6*), энергетический баланс (*LEP*, *LEPR*, *BDNF*, *PPARGC1α*) и дифференцировку адипоцитов (браунинг) (*FNDC5*, *CIDEA*). Предполагается, что полиморфизм некоторых из этих генов может иметь отношение к адаптации человека к холодному климату. Потенциально, данные гены могут участвовать в контроле регуляции теплопродукции, помогая поддерживать температурный гомеостаз при воздействии низких температур воздуха. Однако ключевые сигнальные пути как сократительного, так и несократительного термогенеза до настоящего времени не до конца ясны.

Цель исследования

Изучение генетико-биохимических аспектов процессов сократительного и несократительного термогенеза в популяции якутов, которые проживают в экстремально холодном регионе Сибири.

Задачи исследования

1. Провести мета-анализ уровней гормонов свободного трийодтиронина (св.Т3), лептина и ирисина в разных регионах мира, в зависимости от климата (субарктическая, умеренная, субтропическая и экваториальная климатические зоны);
2. Провести анализ уровней гормонов гипофизарно-тиреоидной оси (ТТГ, св.Т3 и св.Т4), лептина и ирисина, а также анализ распределения частот аллелей и генотипов 20 полиморфных вариантов 15 генов, потенциально связанных с контролем процессов адаптивного термогенеза (*TRPM8*, *TRPV1*, *PTGS2*, *UCP1*, *UCP2*, *UCP3*, *UCP4*, *UCP5*, *UCP6*, *LEP*, *LEPR*, *FNDC5*, *BDNF*, *PPARGC1α* и *CIDEA*) в популяции якутов;
3. Оценить причастность полиморфных вариантов генов: терморецепторов (*TRPM8*, *TRPV1*), простагландина-эндопероксидсинтазы 2 (*PTGS2*), разобщающих белков (*UCP1*, *UCP2*, *UCP3*, *UCP4*, *UCP5*, *UCP6*), лептина и его рецептора (*LEP*, *LEPR*), ирисина (*FNDC5*), нейротрофического фактора мозга (*BDNF*), белка коактиватора-1-альфа рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом гамма (*PPARGC1α*), белка липидтрансферазы *CIDEA* (*CIDEA*) к процессам адаптивного термогенеза в популяции якутов;

4. Выявить основные сигнальные пути, отвечающие за контроль и регуляцию сократительного и несократительного термогенеза в условиях экстремально холодного климата Якутии.

Научная новизна

Впервые у коренных жителей Якутии, проживающих в условиях экстремально низких температур атмосферного воздуха (температурный минимум $-71,2^{\circ}\text{C}$), обнаружены признаки полярного Т3 синдрома в зимне-весенний период и изменение гомеостаза гормонов щитовидной железы (аллостаз 2-го типа) в холодное время года. Впервые в популяции якутов установлены ассоциации между полиморфизмами активного аллельного варианта гена разобщающего белка 1 – термогенина (*UCP1*), экспрессирующегося в бурых адипоцитах, и повышенным уровнем св.Т3, св.Т4, лептина в крови, повышенной скоростью периферического дейодирования (SPINA-GD) и пониженным уровнем ирисина, которые свидетельствуют о метаболически активном процессе несократительного термогенеза у взрослых жителей Якутии. Впервые в популяции якутов для полиморфизма rs12650562 гена коактиватора транскрипции *PPARGC1 α* , экспрессирующегося в печени, бурой жировой ткани, почках, сердечной и скелетных мышцах обнаружены ассоциации с уровнями св.Т4 и с активностью периферических дейодиназ (SPINA-GD), что подтверждает его роль как медиатора несократительного термогенеза. Впервые в популяции якутов выявлены ассоциации между полиморфизмом активного аллельного варианта гена разобщающего белка 3 (*UCP3*), экспрессирующегося в миоцитах, и повышенными уровнями св.Т3 и ирисина в крови, а также с антропометрическими параметрами (вес, рост, площадь поверхности тела – ППТ), которые свидетельствуют о том что в условиях экстремально низких температур атмосферного воздуха сократительный термогенез в скелетных мышцах может происходить с помощью UCP3-зависимого «мягкого разобщения». На основе полученных результатов впервые в популяции якутов установлены наиболее причастные к процессам адаптивного термогенеза гены *UCP1*, *UCP3* и *PPARGC1 α* , которые могут играть ключевую роль в адаптации человека к холодному климату.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования генетико-биохимических аспектов термогенеза у жителей экстремально холодного региона Сибири расширяют наши знания в области биологии процессов терморегуляции и современных представлений о молекулярных механизмах адаптации человека к холодному климату. Практическая значимость исследования состоит в потенциальной возможности

использования полученных результатов о ключевых сигнальных путях сократительного и несократительного термогенеза для разработки способов профилактики, коррекции и лечения ожирения и коморбидных патологий. Кроме того, полученные результаты о сезонных колебаниях св.Т3 в зависимости от температуры окружающей среды могут быть полезны для разработки стратегий поддержания здоровья и работоспособности лиц, подвергающихся воздействию экстремально низких температур атмосферного воздуха.

Методология и методы исследования

Работа выполнена с помощью современных молекулярно-генетических, биохимических и статистических методов исследования: выделение геномной ДНК фенольно-хлороформной экстракцией, полимеразная цепная реакция (ПЦР), полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ), флуоресцентный иммуноанализ с временным разрешением, твердофазный иммуноферментный анализ. Применены методы мета-анализа в соответствии с руководящими принципами PRISMA (<http://www.prismastatement.org>).

Положения, выносимые на защиту

1. Климатические условия регионов проживания оказывают значимое влияние на уровни гормонов св.Т3, лептина и ирисина. У жителей холодных регионов отрицательные температуры воздуха зимой вызывают снижение уровня св.Т3 в крови (полярный Т3 синдром), в то время как у жителей теплых регионов уровни св.Т3 повышаются. У людей, проживающих в регионах с холодным климатом, наблюдаются более высокие уровни лептина и ирисина, чем у людей из более теплых регионов. У жителей Якутии обнаружены изменения гомеостаза гормонов щитовидной железы по типу аллостатической реакции 2 типа, связанные с воздействием низких температур воздуха.

2. В контроле процессов адаптивного термогенеза у жителей Якутии ключевую роль играют полиморфные варианты генов *UCP1* (rs1800592 и rs3811787), *UCP3* (rs1800849) и *PPARGC1α* (rs12650562), связанные как с сократительным, так и с несократительным термогенезом. Активный аллельный вариант (аллель Т, rs3811787) гена разобщающего белка 1-термогенина (*UCP1*), экспрессирующегося в бурых адипоцитах, связан с повышенным уровнем св.Т3 и лептина в крови. Для второго активного аллельного варианта (аллель А, rs1800592) гена *UCP1* обнаружена взаимосвязь с повышенным уровнем св.Т4 и с пониженным уровнем ирисина в крови. Активный аллельный вариант (аллель Т, rs1800849) гена разобщающего белка 3 (*UCP3*), экспрессирующегося в миоцитах, связан с повышенным уровнем св.Т3 и ирисина в крови и с пониженным ростом, весом и

ППТ. Аллельный вариант C rs12650562 гена коактиватора транскрипции *PPARGC1α* связан с повышенными уровнями св.Т4 и с более высокими показателями SPINA-GD.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты, полученные в работе, основаны на современных молекулярно-генетических, биохимических и статистических методах исследования. Результаты исследования соотносятся с данными, изложенными в научной литературе. Высокая степень достоверности и обоснованности выводов и научных положений диссертации определяется тем, что основные тренды колебаний уровней гормонов в зависимости от климатических условий проживания были проведены с помощью методов мета-анализа, включающего большие наборы данных, а также тем, что исследования были проведены у жителей Якутии под воздействием естественного холода. Для интерпретации полученных результатов привлечено достаточное количество данных литературы. Результаты работы были представлены на международных и российских конференциях в виде устных и стендовых докладов: «XXII Лаврентьевские чтения» (г. Якутск, 16-20 апреля 2018 г.), «Влияние холода на организм человека» (г. Якутск, 17 мая 2018 г.), «АММОСОВ – 2018» (г. Якутск, 16 мая 2018 г.), «VII съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров» (г. Санкт-Петербург, 18-22 июня 2019 г.), «Arctic Science Summit Week» (г. Архангельск, 22-30 мая 2019 г.), «Медико-экологические аспекты адаптации и здоровье человека на Севере» (г. Якутск, 12 ноября 2019 г.), «IX Съезд Российского общества медицинских генетиков» (г. Москва, 30 июня, 1-2 июля 2021 г.), «Экология и здоровье человека на Севере» (г. Якутск, 14 ноября 2023 г.), «Молекулярно-биологические механизмы формирования здоровья человека на Севере» (г. Якутск, 15 ноября 2023 г.).

Личный вклад автора в проведенные исследования

Автором проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации. Автор принимал участие в планировании и осуществил экспериментальную и аналитическую часть работы. Автором проведен анализ полученных результатов, обсуждены результаты и сформулированы выводы. Все этапы работ автором выполнены лично.

Публикации

По материалам настоящего исследования опубликовано 10 работ в журналах рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 8 из которых опубликованы в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science и/или Scopus.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные выводы и положения диссертационной работы соответствуют специальностям: 1.5.4 – Биохимия (п. 7 – Гормоны. Механизмы передачи гормональных сигналов, п. 28 – Экологическая биохимия, механизмы адаптации к окружающей среде) и 1.5.7 – Генетика (п. 20 – Популяционная генетика. Генетическая структура популяций).

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 226 страницах машинописного текста. Включает введение, обзор литературы, две главы собственных исследований, заключение, выводы, список литературы, включающий 566 публикаций, в том числе 89 отечественных, и 477 международных источников. Диссертация иллюстрирована 23 рисунками, включает 31 таблицу и дополнена приложением.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1 «Обзор литературы» включает семь разделов. В **разделе 1.1** приводится обзор исследований, посвященных адаптации человека к изменениям окружающей среды (к ультрафиолетовому излучению, к высокогорной местности, к разному типу питания). В **разделе 1.2** представлены результаты по поиску адаптивных признаков человека к холодному климату (генетические, морфологические и физиологические). Вероятно, многие признаки адаптации могли быть сформированы в результате микроэволюционных процессов под воздействием различных экологических факторов (Savell et al., 2016). Отличительные черты, которые могут быть связаны с адаптацией человека к холодному климату представлены на рисунке 1. В **разделе 1.3** описаны процессы адаптивного термогенеза (сократительный и несократительный) как защитные реакции организма при воздействии низких температур воздуха. В **разделе 1.4** описана регуляция сократительного и несократительного термогенеза гормонами ТТГ, св.Т3, св.Т4, лептином и ирисином. В **разделе 1.5** описан генетический контроль процессов сократительного и несократительного термогенеза, через терморецепторы (*TRPM8* и *TRPV1*), терморегуляцию (*UCP1*, *UCP3* и *PTGS2*), мембранный транспорт (*UCP2*, *UCP4*, *UCP5* и *UCP6*), энергетический баланс (*LEP*, *LEPR*, *BDNF* и *PPARGC1α*) и дифференцировку адипоцитов (браунинг) (*FNDC5* и *CIDEA*). В **разделе 1.6** описаны климатогеографические условия Республики Саха (Якутия) как региона с экстремально низкими температурами воздуха. В **разделе 1.7** представлено краткое описание традиционного образа жизни одного из коренных народов Якутии – якутов.



Рисунок 1 – Отличительные черты народов Севера, которые предположительно связаны с адаптацией человека к холодному климату, и/или могут быть следствием других факторов и их сложным взаимодействием

Примечание: Морфология тела - небольшая длина тела при относительно большем весе, уменьшение длины ноги по отношению к длине туловища, повышенный процент жировой ткани; Морфология лица - наличие эпикантуса, повышенное соотношение площади поверхности к объему носовой полости; Дыхательная система - более развитая грудная клетка, увеличенные площади респираторной поверхности; Покровная (кожная) система - повышенное выделение себума на лице и на голове; Кровеносная система - более высокий уровень периферического кровенаполнения и циркуляции крови, более низкое артериальное давление; Пищеварительная система - более низкие уровни общих липидов, фосфолипидов, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности и очень низкой плотности, более высокие показатели аспартатаминотрансферазы, пониженное содержание глюкозы, лактата и пирувата; Эндокринная система - полярный Т3 синдром, аллостаз щитовидной железы 2 типа; Иммунная система - низкий уровень в крови активных фагоцитов; пониженная иммунологическая реактивность; более активное гуморальное звено иммунитета; Метаболизм - повышение процессов перекисного окисления липидов, основного обмена в зимнее время; Терморегуляция - пониженная терморцепция, высокий порог начала дрожи, наличие вкраплений бурых и бежевых адипоцитов.

Глава 2 «Материал и методы исследования» описывает использованные в исследовании материал и методы, всего в главе четыре раздела. В разделе 2.1 представлен дизайн исследования. В соответствии с целью, исследование проводилось в два этапа (Рисунок 2).

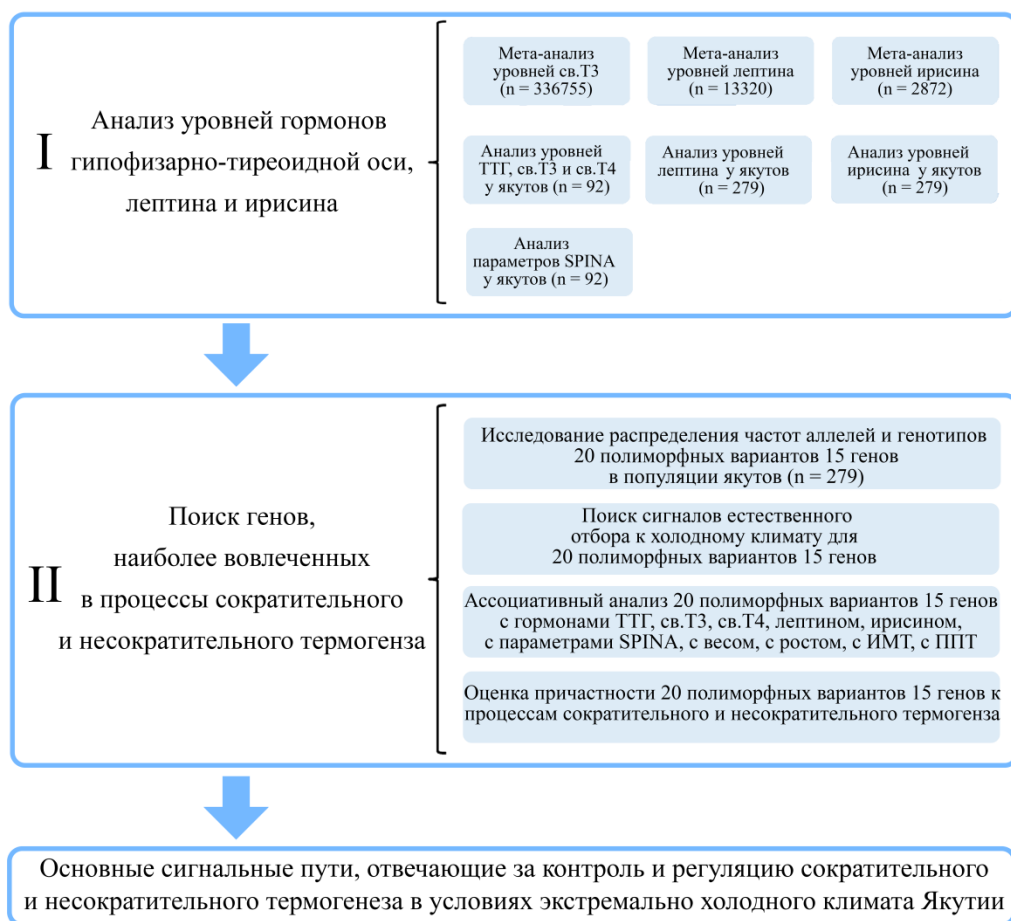


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Первый этап исследования включал анализ уровней гормонов гипоталамико-гипофизарно-тиреоидной оси, лептина и ирисина в зависимости от климатических зон проживания в разных регионах мира и в популяции якутов, проживающих в экстремально холодных климатических условиях. Второй этап включал исследование распределения частот аллелей и генотипов 20 полиморфных вариантов 15 генов в популяции якутов с оценкой их причастности к процессам сократительного и несократительного термогенеза. Причастность исследуемых генов оценивалась с помощью семи критериев: 1 - наличие взаимосвязи между исследуемыми полиморфизмами с гормонами гипоталамико-гипофизарно-тиреоидной оси (ТТГ, св.Т3 и св.Т4); 2 - наличие взаимосвязи между исследуемыми полиморфизмами с гормоном лептином; 3 - наличие взаимосвязи между исследуемыми полиморфизмами с гормоном ирисинем; 4 - наличие взаимосвязи полиморфных вариантов генов с параметрами гомеостаза щитовидной железы (SPINA); 5 - наличие взаимосвязи полиморфных вариантов генов с ППТ; 6 - наличие взаимосвязи полиморфных вариантов генов с ИМТ, весом и ростом; 7 - наличие сигналов естественного отбора для полиморфных вариантов генов. Каждый

критерий оценивался по силе влияния в баллах (от 0 до 3) по уровню значимости p , согласно результатам анализа ассоциаций. Максимальный общий балл по всем семи критериям составил 19 баллов. Для определения минимального порога был использован процентный метод (cut-score percentage), где устанавливался фиксированный процент от максимального балла. В данном случае мы установили фиксированный процент в 25% по процентиллю Q1 как минимальный порог. Таким образом, минимальный порог, указывающий на причастность варианта гена к процессам термогенеза, составил 4,75 баллов (25% от максимальных 19 баллов) (Таблица).

Таблица – Распределение баллов по семи критериям

№	Анализ исследуемых полиморфных вариантов 15 генов	Оценка влияния по уровню значимости p , согласно анализу ассоциаций			
		$p < 0,01$ высокая статистическая значимость	$p = 0,02-0,03$ средняя статистическая значимость	$p = 0,04-0,05$ низкая статистическая значимость	$p > 0,05$
1	TTГ / св.Т3 / св.Т4	3	2	1	0
2	Лептин	3	2	1	0
3	Ирисин	3	2	1	0
4	SPINA-GT / SPINA-GD	3	2	1	0
5	ППТ	3	2	1	0
6	ИМТ / вес / рост	3	2	1	0
Сигналы естественного отбора					
7	Сигналы естественного отбора	Наличие сигналов отбора для арктического и умеренного климата = 1		Отсутствие сигналов отбора для тропического и экваториального климата = 0	

В разделе 2.2 содержится характеристика участников исследования ($n = 279$ якутов) (пол, средний возраст, вес в кг, рост в см, ИМТ в $\text{кг}/\text{м}^2$, ППТ в м^2). Настоящее исследование было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем, г. Якутск, Россия (Якутск, протокол №45 от 12 октября 2017 года).

Раздел 2.3 посвящен методам исследования. Биохимические методы: флуоресцентный иммуноанализ с временным разрешением для определения концентрации гормонов ТТГ «Delfia hTSH Ultra», св.Т3 («Delfia Free Triiodothyronine»), св.Т4 («Delfia Free Thyroxine») с использованием наборов фирм PerkinElmer Inc. (Финляндия); твердофазный иммуноферментный анализ для определения концентрации гормонов лептина («Leptin ELISA kit»; Diagnostics Biochem Canada Inc., Канада) и ирисина («Irisin ELISA BioVendor»; BioVendor – Laboratorni medicina A.S., Чехия). Молекулярно-генетические методы: выделение геномной ДНК фенольно-хлороформной экстракцией (Mathew, 1984), генотипирование 20 полиморфных вариантов 15 генов (*UCP1*, *UCP2*, *UCP3*, *UCP4*, *UCP5*, *UCP6*, *LEP*, *FNDC5*, *LEPR*, *PTGS2*, *TRPV1*, *BDNF*, *CIDEA*, *PPARGC1a*,

TRPM8) проводилось с помощью ПЦР-ПДРФ анализа. В **разделе 2.4** представлены методы статистической обработки результатов исследования и принципы проведения мета-анализа уровней гормонов в зависимости от климатических условий проживания в соответствии с рекомендациями PRISMA (<http://www.prismastatement.org>).

Глава 3 «Результаты и обсуждение» посвящена описанию и обсуждению результатов настоящего исследования и содержит шесть разделов. В **разделе 3.1** приводятся результаты мета-анализа уровней гормонов св.ТЗ, лептина и ирисина в зависимости от климатических зон проживания. В **подразделе 3.1.1** проведен мета-анализ уровней св.ТЗ в зависимости от сезонных изменений температуры воздуха. В результате поиска литературы в данный мета-анализ были включены 10 публикаций ($n = 336\,755$) (Del Ponte et al., 1984; Reed et al., 1988; Reed et al., 1990b; Hassi et al., 2001; Jang et al., 2008; Levy et al., 2013; Leonard et al., 2014; Gullo et al., 2017; Mahwi et al., 2019; Zeng et al., 2021). В соответствии с температурой атмосферного воздуха исследования были разделены на две группы: «холодная зима» и «теплая зима». В группу «холодная зима» были включены те исследования, где зимой температура опускалась ниже 0°C , а в группу «теплая зима» вошли исследования, где зимой температура была выше 0°C . В результате обнаружено, что у лиц, проживающих в регионах с «холодной зимой» уровень св.ТЗ зимой ниже, чем летом ($I^2=57\%$, $p<0,001$). Напротив, у жителей регионов с «теплой зимой» уровень св.ТЗ зимой выше, чем летом ($I^2=28\%$, $p<0,001$). Мы предполагаем, что выявленные различия в сезонных колебаниях уровней св.ТЗ могут быть связаны с повышенной активностью БуЖТ в зимнее время года. Скорее всего, для повышения несократительного термогенеза при воздействии холода ($t<0^{\circ}\text{C}$) БуЖТ использует сывороточные уровни св.ТЗ, что приводит к снижению его уровня в крови. В свою очередь, в регионах мира, где зимняя температура зимой выше 0°C , более вероятен менее интенсивный несократительный термогенез (называемый нами «мягким» адаптивным термогенезом). В **подразделе 3.1.2** проведен мета-анализ уровней лептина в зависимости от климатических условий проживания. В данный анализ были включены 22 исследования (Haffner et al., 1997; Harmelen et al., 1998; Iputo et al., 2001; Katsuki et al., 2001; Jurimae et al., 2003; Morberg et al., 2003; Daghestani et al., 2007; Soderberg et al., 2007; Kindblom et al., 2009; Goncharov et al., 2009; Esteghamati et al., 2011; Andersson et al., 2012; Suyila et al., 2013; Vega et al., 2013; Gomez-Ambrosi et al., 2014; Benbaibech et al., 2014; Osegbe et al., 2016; Maciver et al., 2016; Ekmen et al., 2016; Paleczny et al., 2016; Sommer et al., 2018; Nikanorova et al., 2020). В зависимости от климатических условий проживания общая выборка

была разделена на две подгруппы («Север» и «Юг») в соответствии с приблизительной границей (40-45° северной широты) перехода от субтропической климатической зоны к умеренной климатической зоне. Анализ групп по уровню лептина выявил статистически значимые различия среди мужчин подгруппы «Север», где средний уровень лептина (10,02 нг/мл; ДИ: 7,92-12,13) был в два раза выше по сравнению с подгруппой «Юг» (4,98 нг/мл; ДИ: 3,71-6,25) ($p=0,0001$). Однако у женщин не было обнаружено статистически значимых различий ($p=0,91$). Мы предполагаем, что уровень лептина у мужчин, живущих в северных регионах, выше, чем у мужчин из южных регионов, поскольку низкие температуры атмосферного воздуха могут стимулировать повышенную выработку лептина БеЖТ, что дополнительно повышает теплообразование от адаптивного термогенеза посредством увеличения экспрессии UCP1 в БуЖТ (Zhou et al., 1997; Commins et al., 1999). В подразделе 3.1.3 проведен мета-анализ уровней ирисина от климатических условий проживания. В мета-анализ уровней ирисина включено 6 исследований (Kistner et al., 2014; Choi et al., 2020; Kim et al., 2020; Csiky et al., 2022; Lee et al., 2021). В зависимости от климатических условий проживания общая выборка исследований была разделена на две подгруппы («Север» и «Юг»). В результате мета-анализа уровней ирисина было обнаружено, что в группе «Север» уровни ирисина были значимо выше (5,53 мкг/мл; ДИ: 3,71-7,34; $p=0,04$), по сравнению с группой «Юг» (3,49 мкг/мл; ДИ: 2,74-4,25). Мы предполагаем, что в холодное время года повышенный сократительный термогенез в скелетных мышцах способствует высоким уровням ирисина, который активирует браунинг белых адипоцитов для повышения теплообразования от несократительного термогенеза. Общая характеристика уровней гормонов св.ТЗ, лептина и ирисина в зависимости от климатических условий проживания представлена на рисунке 3.



Рисунок 3 – Характеристика уровней гормонов св.Т3, лептина и ирисина в зависимости от климатических условий проживания

Примечание: ↑ - повышение уровней гормонов; ↓ - понижение уровней гормонов.

В разделе 3.2 описаны результаты анализа уровней гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, лептина и ирисина в популяции якутов. В подразделе 3.2.1 описан анализ уровней гормонов ТТГ, св.Т3 и св.Т4, а также представлены результаты поиска признаков полярного Т3 синдрома и аллостаза щитовидной железы в популяции якутов. Обнаружены сезонные колебания уровней св.Т3 ($p=0,005$). В зимнее время уровни св.Т3 значимо ниже (6,47 пмоль/л (6,17;6,79)), чем в весеннее время (6,90 пмоль/л (6,83; 6,97)). Для ТТГ обнаружены тенденции сезонных колебаний схожие с св.Т3 ($p=0,09$), а для св.Т4 значимых сезонных колебаний не обнаружено ($p=0,678$). Полученные данные свидетельствуют о наличии признаков полярного Т3 синдрома у молодых мужчин в климатических условиях центральной Якутии. Для выявления изменения гомеостаза щитовидной железы нами были рассчитаны математические параметры: SPINA-GD (суммарная активность периферических дейодиназ) и SPINA-GT (теоретическая секреторная способность щитовидной железы) (Dietrich et al., 2004). Результаты расчета показали, что у всех обследованных индивидов SPINA-GT в пределах нормальных значений (2,56 пмоль/с (2,11-3,16 пмоль/с)) (Рисунок 4).

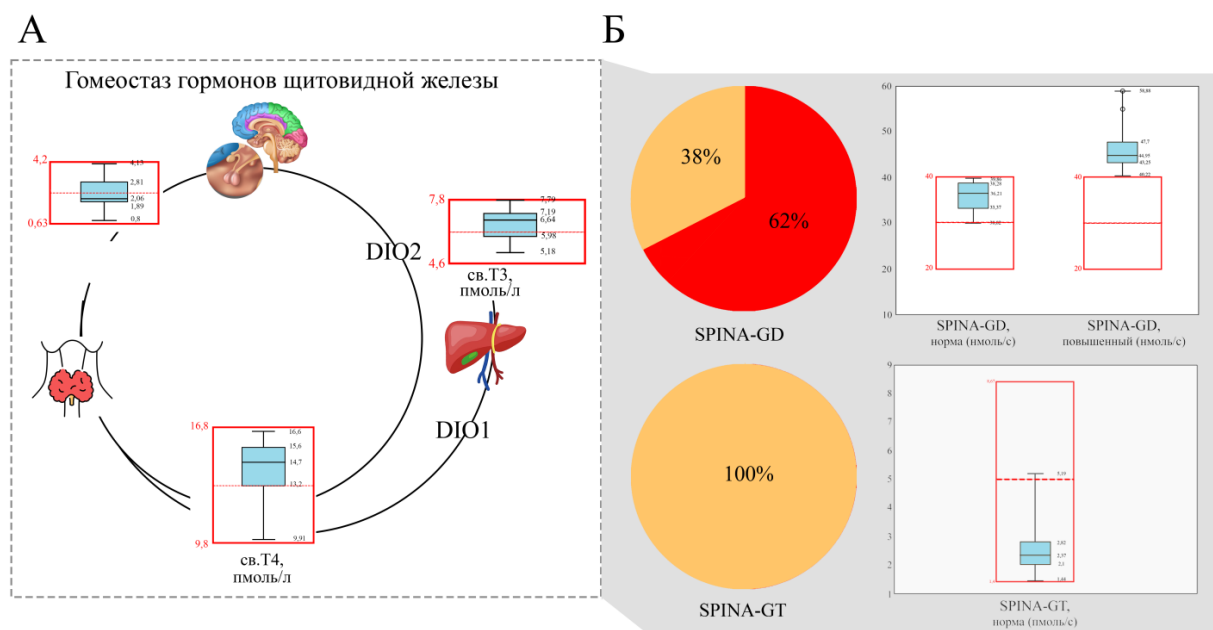


Рисунок 4 – Признаки аллостатической реакции щитовидной железы 2 типа в популяции якутов

Примечание: А – гомеостаз гормонов щитовидной железы; Красным квадратом отмечены нормативные значения уровней ТТГ, св.Т3 и св.Т4 согласно диагностическим наборам; Внутри красных квадратов расположены диаграммы размахов уровней ТТГ, св.Т3 и св.Т4 в популяции якутов; Б – значения параметров SPINA в популяции якутов; Красным квадратом отмечены нормативные значения для SPINA-GD и SPINA-GT согласно рекомендациям программы SPINA Thyг; Внутри красных квадратов находятся диаграммы размахов параметров SPINA-GD и SPINA-GT в популяции якутов.

Повышенные значения SPINA-GD обнаружены у 57 (62%) индивидов (44,95 нмоль/с (43,25-47,74 нмоль/с)), а у оставшихся 35 (38%) параметр SPINA-GD был в пределах нормы (37,41 нмоль/с (33,60-38,81 нмоль/с)). Полученные результаты свидетельствуют об изменении гомеостаза гормонов щитовидной железы у 62% индивидов, проживающих в экстремально холодных условиях центральной Якутии. Подобные характерные изменения гомеостаза гормонов щитовидной железы были описаны ранее Хатзитомарис и др., как изменения связанные с аллостазом щитовидной железы 2-го типа (Chatzitomariss et al., 2017). Возможно, обнаруженные в настоящем исследовании изменения гомеостаза гормонов щитовидной железы у якутов указывают на аллостаз щитовидной железы 2-го типа в ответ на холодовой стресс.

В подразделе 3.2.2 описаны результаты анализа уровней лептина в популяции якутов. Полученные результаты согласуются с данными более ранних исследований, в которых был обнаружен половой диморфизм в уровнях этого адипокина. Уровни лептина в нашем исследовании были в 2-3 раза выше у женщин

по сравнению с мужчинами, а также были выявлены значимые взаимосвязи уровней лептина с весом, ИМТ и ППТ. Впервые обнаружено, что у лиц с дефицитом и нормой ИМТ в якутской популяции уровни этого гормона в сыворотке крови статистически не отличались друг от друга у мужчин и женщин ($p>0,05$). Поэтому мы предполагаем, что низкие температуры воздуха в северных регионах могут стимулировать повышенную выработку лептина БеЖТ, что дополнительно повышает теплообразование от адаптивного термогенеза. В **подразделе 3.2.3** описаны результаты анализа уровней ирисина в популяции якутов. Впервые были получены данные об уровнях ирисина в крови у жителей Якутии, которые оказались выше, чем в южных популяциях, основываясь на этом, мы предполагаем, что ирисин может быть связан с процессами браунинга у людей, проживающих в холодном климате (Nikanorova et al., 2022). Результаты анализа уровней ирисина в популяции якутов показывают, что его уровни не зависят от пола, веса, роста, ИМТ и ППТ.

В **разделе 3.3** представлен анализ 20 полиморфных вариантов 15 генов (*UCP1*, *UCP2*, *UCP3*, *UCP4*, *UCP5*, *UCP6*, *FNDC5*, *LEP*, *LEPR*, *PTGS2*, *TRPV1*, *TRPM8*, *BDNF*, *CIDEA*, *PPARGC1 α*) в популяции якутов в сравнении с мировыми частотами и анализ ассоциаций с уровнем гормонов и антропометрическими параметрами. Анализ географического распределения частот мажорных аллелей 20 полиморфных вариантов 15 генов выявил сигналы отбора к холодному климату для четырех полиморфных вариантов трех генов: *UCP1* (А аллель rs1800592, Т аллель rs3811787), *UCP3* (Т аллель rs1800849) и *PPARGC1 α* (С аллель rs12650562). Для остальных 16 полиморфных вариантов сигналов естественного отбора к холодному климату не было обнаружено. В результате анализа ассоциаций выявлены значимые взаимосвязи ($p<0,05$): rs1800849 *UCP3*, rs16835198 *FNDC5*, rs8092502 *CIDEA*, rs3811787 *UCP1*, rs1010978 *UCP5* и rs101066942 *TRPM8* с уровнями св.Т3; rs1800592 *UCP1*, rs12650562 *PPARGC1 α* с уровнями св.Т4; rs3480 *FNDC5*, rs150846 *TRPV1*, rs9526067 *UCP6* с уровнями ТТГ; rs9526067 *UCP6* с параметром SPINA-GT; rs3811787 *UCP1* и rs12650562 *PPARGC1 α* с параметром SPINA-GD; rs3811787 *UCP1*, rs660339 *UCP2*, rs1010978 *UCP5*, rs6265 *BDNF* с уровнем лептина в сыворотке крови; rs1800592 *UCP1*, rs1800849 *UCP3*, rs689466 *PTGS2* с уровнем ирисина в плазме крови; rs1800849 *UCP3*, с ростом и ППТ; rs660339 *UCP2*, rs16835198 *FNDC5*, rs6265 *BDNF* с ИМТ; rs9472817 *UCP4*) с весом, ИМТ и ППТ.

В **разделе 3.4** представлены результаты оценки причастности 20 полиморфных вариантов 15 генов к процессам адаптивного термогенеза в популяции якутов на основе анализа ассоциаций (раздел 3.3) и сигналов естественного отбора к холодному климату (раздел 3.3). Согласно минимальному

порогу (4,75 баллов) к процессам адаптивного термогенеза наиболее причастны оказались четыре варианта генов *UCP1* (rs3811787 – 6 баллов; rs1800592 – 5 баллов), *PPARGC1α* (rs12650562, 6 баллов) и *UCP3* (rs1800849, 5 баллов) (Рисунок 5).

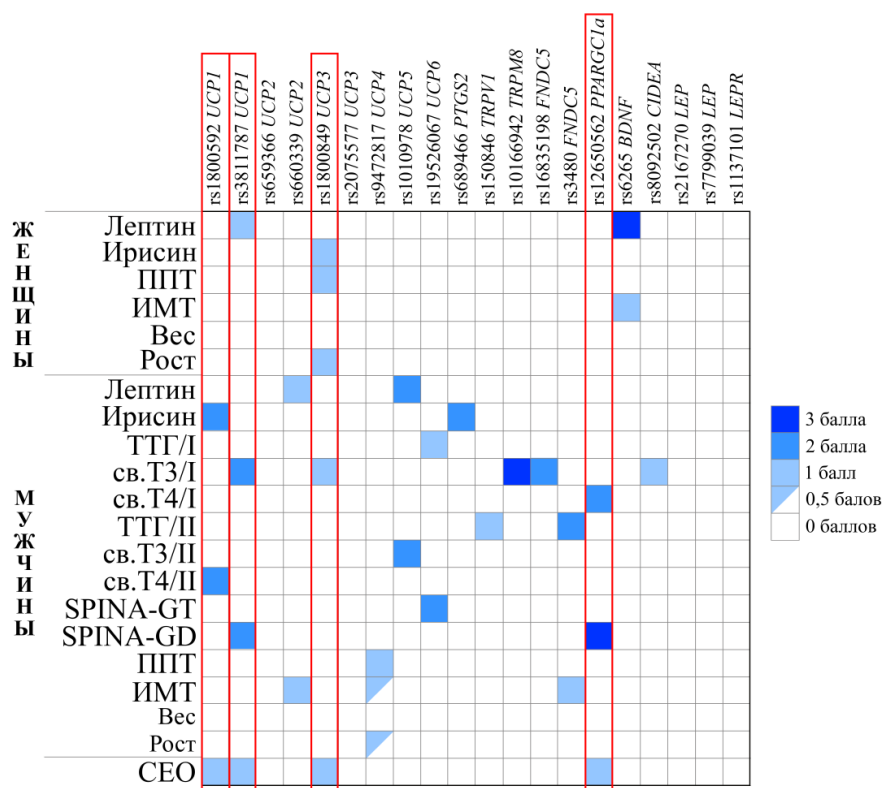


Рисунок 5 – Тепловая карта оценки причастности 20 полиморфных вариантов 15 генов к процессам сократительного и несократительного термогенеза

Примечание: Цветовая шкала на тепловой карте отображает интерпретацию цвета ячейки согласно силе влияния в баллах; CEO – сигналы естественного отбора; красным выделены полиморфные варианты, которые прошли минимальный порог (4,75 баллов).

Другие полиморфные варианты, набравшие меньше порогового значения 4,75 баллов, вероятно слабо причастны или не причастны к процессам адаптивного термогенеза. В подразделах 3.4.1 и 3.4.2 рассматривается роль полиморфных вариантов rs1800592 и rs3811787 гена *UCP1* и rs12650562 гена *PPARGC1α* в контроле процессов несократительного термогенеза. В подразделе 3.4.3 представлены особенности процессов несократительного термогенеза в популяции якутов, в зависимости от сочетания генотипов полиморфных вариантов rs3811787 гена *UCP1* и rs12650562 гена *PPARGC1α*. В подразделе 3.4.4 раскрывается роль полиморфного варианта rs1800849 гена *UCP3* в процессах сократительного термогенеза. В подразделах 3.4.5 и 3.4.6 обсуждаются факторы, которые влияют на вклад полиморфных вариантов rs1800592 гена *UCP1* и rs1800849 гена *UCP3* в процессы адаптивного термогенеза.

В разделе 3.5 описан возможный механизм лептиновой и трийодтирониновой регуляции UCP1-зависимого несократительного термогенеза у жителей экстремально холодного региона Сибири (Рисунок 6).

Несократительный термогенез

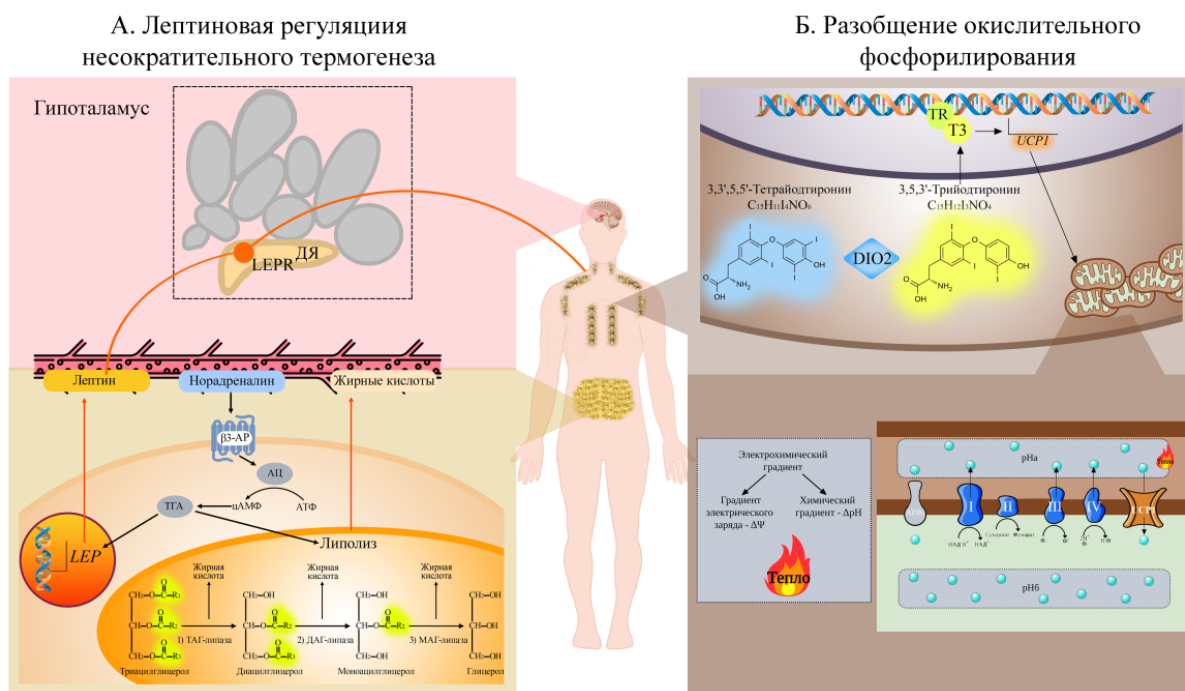


Рисунок 6 – Механизм лептиновой и трийодтирониновой регуляции UCP1-

зависимого несократительного термогенеза у жителей холодных регионов

Примечание: А – лептиновая регуляция: *LEP* – ген кодирующий гормон лептин; β -АР – β -адренергический рецептор; АЦ – аденилатциклаза; ТГА – триглицеридлипаза; ДЯ – дугообразное ядро; *LEPR* – рецептор лептина. Б – разобщение: Т3 трийодтиронин; TR – рецептор тиреоидных гормонов; DIO2 – фермент дейодиназа 2; $\Delta\psi$ – градиент электрического заряда; ΔpH – химический градиент.

Согласно результатам многочисленных исследований сигнальный путь воздействия лептина на *UCP1* происходит через β -адренергические рецепторы. Воздействие холода высвобождает норадреналин. Через β -адренергические рецепторы во внешней мембране бурых адипоцитов норадреналин активирует аденилатциклазу в цитозоле с образованием цАМФ. Посредством каскада цАМФ активирует триглицеридлипазу, которая усиливает липолиз, в результате чего образуются свободные жирные кислоты, которые активируют экспрессию гена *LEP*. Высвобожденный лептин связывается со своим рецептором *LEPR* в дугообразном ядре гипоталамуса, повышая активность нейронов AgRP и ПОМК, запуская выработку и высвобождение α -меланоцит-стимулирующего гормона. Этот гормон стимулирует рецепторы меланокортина-3 и 4, что приводит к усилению активности симпатической нервной системы (Cowley et al., 2001). В свою

очередь, это активирует экспрессию гена *UCP1*, продукт которого разобщает процесс окислительного фосфорилирования в митохондриях с выделением тепла. Стимуляция симпатической нервной системы как холодом, так и лептином, приводит к повышенной активности фермента дейодиназы 2 в бурых адипоцитах, который катализирует удаление атома йода с внешнего кольца T4, образуя физиологически активный T3 (Bianco et al., 1988; Lauberg et al., 2005; Lee et al., 2012; Mullur et al., 2014). Далее T3 поглощается в ядро и образует комплекс со своим рецептором (TR) и последующим связыванием комплекса T3-TR с регуляторными элементами (TRE) в промоторе гена *UCP1*, стимулируя его экспрессию (Silva et al., 1983; Lee et al., 2012; Yau et al., 2020; Sentis et al., 2021; Nikanorova et al., 2021; Ma et al., 2023; Petito et al., 2023; Nikanorova et al., 2025).

В разделе 3.6 предложен возможный механизм ирисиновой и трийодтирониновой регуляции UCP3-зависимого «мягкого разобщения» при сократительном термогенезе у жителей экстремально холодного региона Сибири (Рисунок 7).

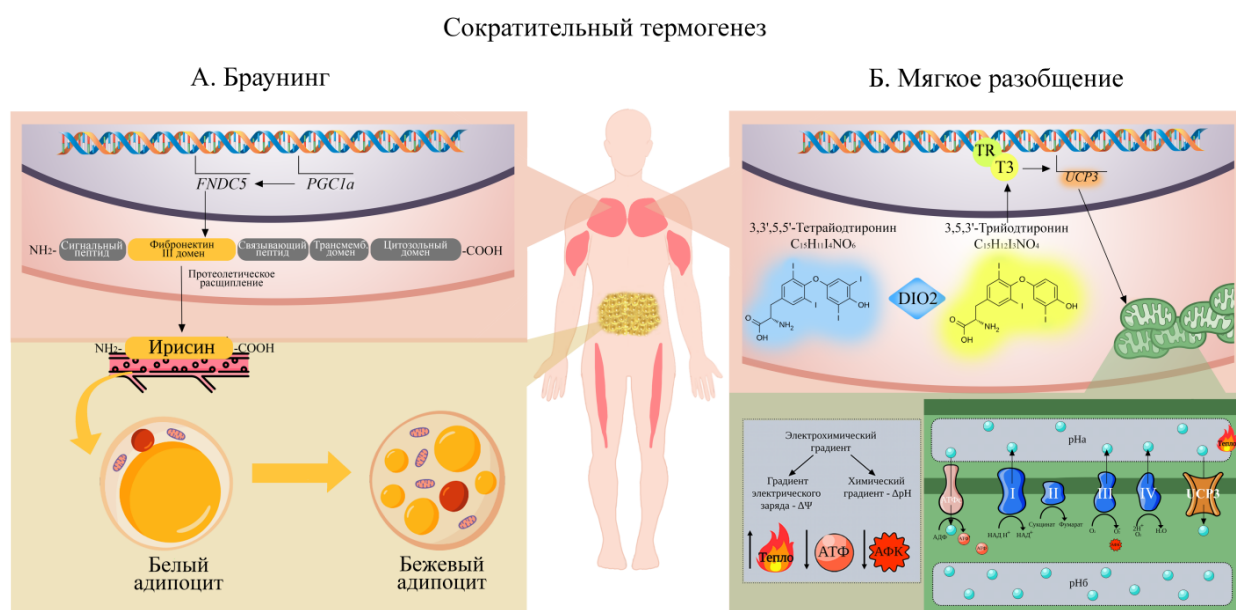


Рисунок 7 – Механизм ирисиновой и трийодтирониновой регуляции UCP3-зависимого «мягкого разобщения» сократительного термогенеза у жителей холодных регионов

Примечание: А – браунинг: *PGC1α* – белок гамма-коактиватор 1-альфа рецептора, активирующего пролифератор пероксисом; *FNDC5* – мембранный белок 5, содержащий домен фибронектина типа III белок, предшественник ирисина. Б – мягкое разобщение: T3 трийодтиронин; TR – рецептор тиреоидных гормонов; DIO2 – фермент дейодиназа 2; $\Delta\psi$ – градиент электрического заряда; ΔpH – химический градиент.

Холодовой стресс вызывает дрожь мышц, во время которого высвобождается ирисин (Boström et al., 2012) и повышается активность фермента DIO2 (Schiaffino,

Reggiani, 2011; Salvatore et al., 2014). Данный фермент запускает внутриклеточное превращение Т4 в Т3, после чего Т3 взаимодействует с рецептором TR и повышает экспрессию *UCP3* (Gong et al., 1997; Masaki et al., 2000). Высвобожденный ирисин стимулирует митохондриальный биогенез, при котором увеличивается количество митохондриальных копий в миоцитах для выработки большого объема АТФ, вследствие которого увеличивается количество АФК (Vaughan et al., 2014). Разобщающий белок *UCP3* «мягко разобщает» окислительное фосфорилирование, ингибируя выработку АФК в митохондриях с выделением тепла и малого количества АТФ (Negre-Salvayre et al., 1997). Таким образом, *UCP3*-зависимое «мягкое разобщение» во время сократительного термогенеза может повышать тепловой вклад от дрожжи для защиты организма от холода в ущерб образованию АТФ (Nikanorova et al., 2022; Nikanorova et al., 2025).

ВЫВОДЫ

1. Изучение уровней гормонов св.Т3, лептина и ирисина в разных регионах мира в зависимости от климатических зон проживания (субарктическая, умеренная, субтропическая и экваториальная зона) показало:

- Зависимость уровней св.Т3 от сезонных температур воздуха – у людей, проживающих в регионах умеренного и субарктического климата, при холодной зиме уровни св.Т3 понижаются, аналогично полярному Т3 синдрому, и наоборот, в регионах субтропического и тропического климата при теплой зиме уровни св.Т3 повышаются;
- Зависимость уровней лептина от климатических зон проживания – у мужчин из северных регионов (умеренная и субарктическая климатические зоны) уровни лептина были значимо выше, чем у мужчин из южных регионов (субтропическая, тропическая и экваториальная климатические зоны), в то время как у женщин подобной закономерности не обнаружено;
- Зависимость уровней ирисина от климатических зон проживания – у людей, проживающих в северных регионах, уровни ирисина были значимо выше, чем у людей, проживающих в тёплых регионах.

2. Анализ уровней гормонов гипотизарно-тиреоидной оси (ТТГ, св.Т3 и св.Т4), лептина и ирисина в популяции якутов, проживающих в экстремально холодных климатических условиях, выявил:

- Сезонные колебания св.Т3 – в зимнее время уровни св.Т3 были значимо ниже, чем в весеннее время, что свидетельствует о наличии признаков полярного Т3 синдрома. Впервые установлено, что у 62%

жителей Якутии в зимнее время наблюдается изменение гомеостаза щитовидной железы, известное как аллостаз 2 типа, которое повышает основной обмен для поддержания процессов адаптивного термогенеза;

- Положительную связь уровней лептина в крови с весом и ИМТ, а также наличие полового диморфизма уровней лептина, где у женщин уровни лептина были в два-три раза выше, чем у мужчин;
- Отсутствие связи уровней ирисина в крови от пола, веса, роста, ИМТ и ППТ.

3. Оценка причастности 20 полиморфных вариантов 15 генов к процессам адаптивного термогенеза показала наибольшую причастность трех генов: *UCP1* (rs3811787 – 6 баллов; rs1800592 – 5 баллов), *PPARGC1α* (rs12650562, 6 баллов) и *UCP3* (rs1800849, 5 баллов). Остальные полиморфные варианты 12 генов набрали менее 4,75 баллов, что позволяет предположить, что их вклад в процессы термогенеза менее значителен:

- Полученные результаты о взаимосвязи полиморфных вариантов гена *UCP1* (rs1800592 и rs3811787) с уровнями св.Т3, св.Т4, лептина, ирисина и активностью периферических дейодиназ (SPINA-GD) свидетельствуют о наличии активного несократительного термогенеза в БуЖТ у взрослых жителей Якутии;
- Для полиморфизма rs12650562 гена *PPARGC1α* обнаружены ассоциации с уровнями св.Т4 и с активностью периферических дейодиназ (SPINA-GD), что подтверждает его роль как медиатора несократительного термогенеза;
- Для полиморфизма rs1800849 гена *UCP3* обнаружены ассоциации с уровнями св.Т3 и ирисина, что свидетельствует о наличии UCP3-зависимого «мягкого разобщения» дыхательной цепи во время сократительного термогенеза в скелетных мышцах у взрослых жителей Якутии. Другие ассоциации rs1800849 гена *UCP3* с весом, ростом и ППТ указывают на значительные энергозатраты при «мягком разобщении», что необходимо для повышения теплопродукции в условиях экстремально холодного климата.

4. На основе полученных результатов настоящего исследования предложены ключевые сигнальные пути, отвечающие за контроль и регуляцию адаптивного термогенеза в условиях экстремально холодного климата Якутии:

- Механизм лептиновой и трийодтирониновой регуляции UCP1-зависимого несократительного термогенеза у жителей холодных регионов;

- Механизм ирисиновой и трийодтирониновой регуляции UCP3-зависимого «мягкого разобобщения» сократительного термогенеза у жителей холодных регионов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Никанорова А.А., Барашков Н.А., Находкин С.С., Пшенникова В.Г., Соловьев А.В., Романов Г.П., Кузьмина С.С., Сазонов Н.Н., Федорова С.А. Анализ уровня циркулирующего в крови лептина в популяции якутов // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии**. – 2020. – Т.23. – №5. – С.10-14. doi.org/10.29296/25877313-2020-05-00. (ВАК, RSCI, РИНЦ, ИФ = 0,259, глава 3).
2. Никанорова А.А., Барашков Н.А., Дьяконов Е.Е., Находкин С.С., Пшенникова В.Г., Соловьев А.В., Кузьмина С.С., Сазонов Н.Н., Бурцева Т.Е., Федорова С.А. Анализ полиморфизма SNP-маркеров генов *UCP1* (rs1800592), *UCP2* (rs659366) и *UCP3* (rs2075577), участвующих в несократительном термогенезе, у якутов и чукчей // **Медицинская генетика**. – 2020. – Т.19. - №5. – С.97-98. doi.org/10.25557/2073-7998.2020.05.97-98. (ВАК, RSCI, РИНЦ, ИФ = 0,567, глава 3).
3. Nikanorova A.A., Barashkov N.A., Nakhodkin S.S., Pshennikova V.G., Solovyev A.V., Romanov G.P., Kuzmina S.S., Sazonov N.N., Burtseva T.E., Odland J.Ø., Fedorova S.A. The Role of Leptin Levels in Adaptation to Cold Climates // **International Journal of Environmental Research and Public Health**. – 2020. – 17(6). – P.1854. doi.org/10.3390/ijerph17061854. (WoS, Scopus, Q1, IF = 2,468, глава 3).
4. Nikanorova A.A., Barashkov N.A., Nakhodkin S.S., Pshennikova V.G., Gotovtsev N.N., Kuzmina S.S., Sazonov N.N., Fedorova S.A. The Role of Nonshivering Thermogenesis Genes on Leptin Levels Regulation in Residents of the Coldest Region of Siberia // **International Journal of Molecular Sciences**. – 2021. 22(9):4657. doi:10.3390/ijms22094657. (WoS, Scopus, Q1, IF = 5,924, глава 3).
5. Nikanorova A.A., Barashkov N.A., Pshennikova V.G., Gotovtsev N.N., Romanov G.P., Solovyev A.V., Kuzmina S.S., Sazonov N.N., Fedorova S.A. Relationships between Uncoupling Protein Genes *UCP1*, *UCP2* and *UCP3* and Irisin Levels in Residents of the Coldest Region of Siberia // **Genes**. – 2022. – 13(9). – P. 1612. doi.org/10.3390/genes13091612. (WoS, Scopus, Q2, IF = 4,141, глава 3).
6. Nikanorova A.A., Barashkov N.A., Pshennikova V.G., Teryutin F.M., Nakhodkin S.S., Solovyev A.V., Romanov G.P., Burtseva T.E., Fedorova S.A. A Systematic Review and Meta-Analysis of Free Triiodothyronine (FT3) Levels in

Humans Depending on Seasonal Air Temperature Changes: Is the Variation in FT3 Levels Related to Nonshivering Thermogenesis? // **International Journal of Molecular Science**. – 2023. 24(18):14052. doi.org/10.3390/ijms241814052. (WoS, Scopus, Q1, IF = 5,6, глава 3)

7. Nikanorova A.A., Barashkov N.A., Pshennikova V.G., Nakhodkin S.S., Romanov G.P., Solovyev A.V., Fedorova S.A. The Evaluation of Significance of Uncoupling Protein Genes *UCP1*, *UCP2*, *UCP3*, *UCP4*, *UCP5*, and *UCP6* in Human Adaptation to Cold Climates // **Biology**. – 2025. – 14(5). – P 454. doi.org/10.3390/biology14050454. (WoS, Scopus, Q1, IF = 3,6, глава 3)

8. Никанорова А.А., Барашков Н.А., Пшенникова В.Г., Находкин С.С., Федорова С.А. Ассоциация полиморфизма rs689466 гена *PTGS2* с уровнем ирисина в плазме крови у жителей Якутии // **Якутский медицинский журнал**. – 2023. – № 2 (82). – С.81-84. DOI 10.25789/YMJ.2023.82.20. [Nikanorova A.A., Barashkov N.A., Pshennikova V.G., Nakhodkin S.S., Fedorova S.A. Association of gene polymorphism *PTGS2* rs689466 with plasma irisin level in Yakuts // **Yakut Medical Journal**. – 2023. – 2(82) – P.75-78. DOI 10.25789/YMJ.2023.82.20]. (БАК, РИНЦ, ИФ = 0,1, WoS, Q4, глава 3).

9. Никанорова А.А., Барашков Н.А., Пшенникова В.Г., Находкин С.С., Федорова С.А. Признаки полярного Т3 синдрома у молодых мужчин в Якутии // **Якутский медицинский журнал**. – 2024. – №1 (85). – С.5-8. DOI 10.25789/YMJ.2024.85.01. [Nikanorova A.A., Barashkov N.A., Pshennikova V.G., Nakhodkin S.S., Fedorova S.A. Signs of Polar T3 syndrome in young men in Yakutia // **Yakut Medical Journal**. – 2024. 1(85). – P.5-8. DOI 10.25789/YMJ.2024.85.01]. (БАК, РИНЦ, ИФ = 0,1, WoS, Q4, глава 3).

10. Никанорова А.А., Борисова Т.В., Пшенникова В.Г., Находкин С.С., Федорова С.А., Барашков Н.А. Аллостаз щитовидной железы 2 типа у жителей Якутии // **Якутский медицинский журнал**. – 2024. – № 2(86). – С.80-84. – DOI 10.25789/YMJ.2024.86.19. [Nikanorova A.A., Borisova T.V., Pshennikova V.G., Nakhodkin S.S., Fedorova S.A., Barashkov N.A. Type 2 Thyroid Allostasis in the residents of Yakutia // **Yakut Medical Journal**. – 2024. – 2(86). – P.75-78. - DOI 10.25789/YMJ.2024.86.20]. (БАК, РИНЦ, ИФ = 0,1, WoS, Q4, глава 3).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БСМ – базальная скорость метаболизма

БуЖТ – бурая жировая ткань

Т3 – трийодтиронин

Т4 – тироксин

св.Т3 – свободный трийодтиронин

св.Т4 – свободный тироксин

ППТ – площадь поверхности тела

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПДРФ – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов

АТФ – аденозинтрифосфат

БеЖТ – белая жировая ткань

DIO1 – дейодиназа 1

DIO2 – дейодиназа 2

TRE – элементы ответа тиреоидных гормонов

АФК – активные формы кислорода

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

ТТГ – тиреотропный гормон

ИМТ – индекс массы тела

ПОМК – проопиомеланокортина

цАМФ – 3'-5'-циклический аденозинмонофосфат

AgRP – агути-родственные пептиды