Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель: кандидат биологических наук, Н.А. Барашков

Научный консультант: доктор биологических наук, С.А. Федорова

Якутск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 14
1.1 Адаптация человека к изменениям среды обитания 14
1.2 Адаптация человека к холодному климату 19
1.3 Адаптивный термогенез человека при холодовом воздействии 35
1.3.1 Сократительный термогенез 36
1.3.2 Несократительный термогенез 38
1.3.3 Онтогенетические аспекты сократительного и несократительного термогенеза 41
1.4 Гормональная регуляция сократительного и несократительного термогенеза 43
1.5 Генетический контроль процессов сократительного и несократительного термогенеза 46
1.6 Климатогеографические условия Якутии 56
1.7 Якуты 58
ГЛАВА 2. МАТЕРАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 62
2.1 Дизайн исследования 62
2.2 Материал исследования 64
2.3 Методы исследования 66
2.3.1 Методы определения уровней гормонов гипофизарно-тиреоидной оси, лептина и ирисина в популяции якутов 66
2.3.2 Критерии проведения мета-анализа уровней гормонов св.Т3, лептина и ирисина в зависимости от климатических зон проживания 66
2.3.3 Методы молекулярно-генетического анализа 68
2.3.4 Методы поиска сигналов естественного отбора 20 полиморфных вариантов 15 генов к холодному климату 72
2.4 Статистическая обработка результатов исследования 73
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ 75
3.1 Анализ уровней гормонов св.Т3, лептина и ирисина в зависимости от климатических условий проживания 75

3.1.1 Мета-анализ уровней св.Т3 в зависимости от сезонных изменений температуры воздуха 75
3.1.2 Мета-анализ уровней лептина в зависимости от климатических зон проживания 81
3.1.3 Мета-анализ уровней ирисина в зависимости от климатических зон проживания 87
3.2 Анализ уровней гормонов гипофизарно-тиреоидной оси лептина и ирисина в популяции якутов 90
3.2.1 Уровни гормонов гипофизарно-тиреоидной оси в популяции якутов 90
3.2.1.1 Признаки полярного Т3 синдрома у якутов 91
3.2.1.2 Аллостаз щитовидной железы 2 типа в популяции якутов 93
3.2.2 Уровни лептина в популяции якутов 97
3.2.3 Уровни ирисина в популяции якутов 100
3.3 Анализ 20 полиморфных вариантов 15 генов в популяции якутов в сравнении с мировыми частотами и анализ ассоциаций с уровнем гормонов и антропометрическими параметрами 101
3.3.1 Характеристика исследуемых 20 полиморфных вариантов 15 генов в популяции якутов 101
3.3.2 Поиск сигналов естественного отбора к холодному климату 103
3.3.3 Анализ ассоциаций 20 полиморфных вариантов 15 генов с уровнем гормонов гипофизарно-тиреоидной оси, лептина и ирисина в популяции якутов 105
3.3.4 Анализ ассоциаций 20 полиморфных вариантов 15 генов с антропометрическими параметрами в популяции якутов 115
3.4 Оценка причастности 20 полиморфных вариантов 15 генов к процессам адаптивного термогенеза в популяции якутов 120
3.4.1 Роль полиморфных вариантов rs1800592 и rs3811787 гена *UCP1* в процессах несократительного термогенеза 121
3.4.2 Роль полиморфного варианта rs12650562 гена *PPARGC1α* в процессах несократительного термогенеза 126

3.4.3 Особенности процессов несократительного термогенеза в зависимости от rs3811787 гена *UCP1* и rs12650562 гена *PPARGC1α*..... 128
3.4.4 Роль полиморфного варианта rs1800849 гена *UCP3* в процессах сократительного термогенеза..... 131
3.4.5 Половые отличия по вкладу 20 полиморфных вариантов 15 генов в процессах адаптивного термогенеза 135
3.4.6 Факторы, влияющие на вклад вариантов генов *UCP1* (rs1800592, rs3811787) и *UCP3* (rs1800849) в процессы адаптивного термогенеза..... 137
3.5 Механизм лептиновой и трийодтрониновой регуляции UCP1-зависимого несократительного термогенеза у жителей холодных регионов..... 141
3.6 Механизм ирисиновой и трийодтрониновой регуляции UCP3-зависимого «мягкого разобщения» сократительного термогенеза у жителей холодных регионов 144
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 148
ВЫВОДЫ 155
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 158
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... 161
ПРИЛОЖЕНИЕ 226

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования и степень разработанности 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. В 1926 г. геологом Обручевым С.В. и географом-картографом Салищевым К.А. в поселке Томтор Оймяконского района была зафиксирована рекордно низкая температура воздуха -71,2˚С. Однако из-за отсутствия документальных подтверждений подлинности замеров эта температура не была официально признана. Официальные рекорды по абсолютному минимуму температуры воздуха были зафиксированы на метеостанциях Верхоянск (-67,8˚С в 1892 г.) и Оймякон (-67,7˚С в 1933 г.) (Иванова, 2006). Климатические особенности Якутии обусловлены географическим положением, рельефом местности и влиянием общей циркуляции атмосферы. Несмотря на суровый климат, согласно Всероссийской переписи населения 2020 года, в Якутии проживает 995 686 человек, из них около половины относятся к коренным народам Сибири (якуты, эвенки, эвены, долганы, юкагиры и чукчи) (Всероссийская перепись населения 2020 года). Наиболее многочисленным коренным народом в этом регионе России являются якуты (самоназвание «саха»), которые считаются потомками тюркоязычных скотоводческих племен, переселившихся на среднюю Лену с территорий, прилегающих к оз. Байкал с запада (Окладников, 1959; Ксенофонтов, 1992; Гоголев, 1993; Алексеев, 1996; Федорова, 2015, 2022). В силу особенностей климата Восточной Сибири якуты развили уникальный «северный тип» скотоводства и коневодства (длительная оседлая зимовка и сезонные перекочевки в период весна-лето-осень). Благодаря этому якуты смогли вывести собственные породы лошадей (якут. *сылгы*) и коров (якут. *ынах*), которые хорошо переносят холодный северный климат. Адаптированный к условиям проживания экстенсивный тип хозяйствования, которым традиционно владели якуты, говорит о том, что они смогли приспособиться к жизни в условиях экстремально

холодного климата, что, в свою очередь, свидетельствует о вероятности наличия у них сформировавшихся адаптивных признаков к холоду.

Однако, по мнению большинства исследователей, у современного человека не прослеживается явных фенотипических признаков, которые могли бы однозначно свидетельствовать об адаптации к холодному климату, как это было показано к другому климатическому фактору – ультрафиолетовому излучению. Считается, что эволюция тёмнопигментированного кожного покрова произошла у ранних предков человека (Jablonski, 1992; Jablonski, Chaplin, 2000) для защиты потовых желез от ультрафиолетового излучения, что, в свою очередь, способствовало правильной соматической терморегуляции (Jablonski, 1992; Jablonski, Chaplin, 2000). По мере того, как люди мигрировали из тропиков в регионы с более низким уровнем ультрафиолетового излучения, у них развилась различная степень депигментации независимыми путями в Европе и в Азии (Jablonski, Chaplin, 2000; Chaplin, 2004; Jablonski, 2004; Liu et al., 2024).

Тем не менее, поиск фенотипических признаков, свидетельствующих об адаптации человека к холодному климату, не теряет своей актуальности. Исследования, посвященные изучению коренных народов Севера, выявили некоторые отличительные черты (морфологические и физиологические), которые были определены как возможные адаптивные признаки, способствующие успешному выживанию в суровых климатических условиях (Бойко, 2005). Однако обнаруженные признаки могут быть следствием множества факторов, такими как отбор (естественный и половой), миграции и дрейф генов, и их сложными взаимодействиями (Gienapp et al., 2008; Pritchard et al., 2010), а также могут быть результатом перекрестной адаптации, когда адаптация к одному фактору может быть полезной при воздействии другого фактора. Например, изменения в обмене липидов могут быть связаны с адаптацией к определенному образу жизни и к «северной» диете с высоким содержанием белков и жиров (Панин, 1978; Панин, 2010), и перекрестно могут быть полезны при адаптации человека к холодному климату.

Анализ имеющейся научной литературы показал, что выявленные отличительные черты демонстрируют значительные межпопуляционные вариации и сезонные колебания, что затрудняет их оценку как адаптационных признаков (Казначеева, 1980; Бойко, 2005; Gienapp et al., 2008). 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). Высокая БСМ рассматривается как адаптация организма к условиям хронического и сильного холодового стресса, которая достигается за счёт повышения выработки тепла с помощью адаптивного термогенеза (Snodgrass et al., 2006). Поскольку воздействие холода является основным физиологическим механизмом для активации процессов термогенеза, предполагается, что адаптивные изменения данного процесса находятся под прямым влиянием холодового фактора (Кандрор, 1999; Stocks et al., 2004; Celi et al., 2017).

Адаптивный термогенез является защитной реакцией организма на холодовое воздействие, который помогает поддерживать внутреннее тепло с помощью теплообразования посредством сократительного термогенеза (дрожи) в скелетных мышцах и несократительного термогенеза в бурой жировой ткани (БуЖТ). У взрослых людей основным источником тепла является сократительный термогенез скелетных мышц (Wijers, 2008; van Marken et al., 2011). БуЖТ вносит гораздо меньший вклад в теплообразование (не более 5%), что связано с тем, что у взрослых людей метаболически активная БуЖТ составляет в среднем 4% от общей массы тела (Nedergaard et al., 2007; Cypess et al., 2009; Zingaretti et al., 2009; van Marken et al., 2011; Muzik et al., 2013).

В настоящее время в мире активно изучается способность скелетных мышц функционировать как эндокринный орган, обнаружено, что при сокращении мышцы выделяют гормоны – миокины (Pedersen, Febbraio, 2005; Guma et al., 2010; Pillon et al., 2013; Severinsen, Pedersen, 2020; Mahmoud et al., 2020). Некоторые из миокинов, такие как ирисин, могут влиять на дифференцировку белых в бурые

адипоциты (браунинг), увеличивая вклад несократительного термогенеза в теплообразование и расход энергии (Boström et al., 2012; Mai et al., 2020; Monsalve et al., 2023). Более того, известно, что гормоны щитовидной железы, трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4), а также некоторые гормоны белой жировой ткани (лептин) могут влиять на процессы термогенеза (Hartong et al., 1994; Weitzel et al., 2003; Irrcher et al., 2003; Zorzano et al., 2005; Solanes et al., 2005; Schiaffino, Reggiani, 2011; Salvatore et al., 2014). В настоящее время известны гены, которые контролируют 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*). Считается, что данные гены могут участвовать в контроле регуляции теплопродукции, помогая поддерживать температурный гомеостаз при воздействии низких температур воздуха. Предполагается, что полиморфизм некоторых из этих генов может иметь отношение к адаптации человека к холодному климату. Однако, ключевые сигнальные пути как сократительного, так и несократительного термогенеза до настоящего времени не до конца ясны. В связи с этим, исследования, посвященные изучению генетико-биохимических аспектов контроля и регуляции адаптивного термогенеза в условиях естественного холода, представляют актуальность для поиска наиболее значимых признаков адаптации человека к холодному климату.

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°С), 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 *PPARGC1α*, 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, 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 *PPARGC1α*, 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 T, rs3811787) гена *UCP1*, экспрессирующегося в бурых адипоцитах, связан с повышенным уровнем св.Т3 и лептина в крови. Для второго активного аллельного варианта (аллель A, rs1800592) гена *UCP1* обнаружена взаимосвязь с повышенным уровнем св.Т4 и с пониженным уровнем ирисина в крови. Активный аллельный вариант (аллель T, rs1800849) гена *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.

Благодарности

Работа выполнена в рамках НИР ЯНЦ КМП «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии популяций Республики Саха (Якутия)», государственных заданий Министерства науки и образования РФ (FSRG-2020-0016, FSRG-2023-0003) и гранта РФФИ (№18-05-60035_Арктика).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Адаптация человека к изменениям среды обитания

Адаптация к изменениям среды обитания – это сложный и длительный процесс, который позволил человеку успешно освоить практически все климатические зоны. Адаптация происходит под действием различных экологических факторов (климатогеографические условия, патогены), эволюционных и популяционных механизмов (естественный и половой отбор, дрейф и поток генов, эффект бутылочного горлышка, эффект основателя), демографических процессов (изоляция, миграции), а также существенное влияние на процессы адаптации у человека оказывают социокультурные факторы (традиционный образ жизни, тип питания). На сегодняшний день одним из хорошо изученных примеров адаптации человека к различным условиям окружающей среды является изменение пигментации кожи в зависимости от ультрафиолетового излучения. Кроме того, активно изучаются механизмы адаптации к различным условиям жизни: в высокогорье, в жарком и холодном климате, при различных типах питания (углеводная и липидная диеты) и к различным заболеваниям.

Адаптация человека к ультрафиолетовому излучению

Предполагается, что самые ранние предки человека имели непигментированный или слабо пигментированный покров, а появление тёмнопигментированной кожи связывают с необходимостью защиты потовых желез и предотвращения фотолиза фолата, который мог бы произойти из-за интенсивного ультрафиолетового излучения (Jablonski, 1992; Jablonski, Chaplin, 2000). В настоящее время с темной пигментацией кожи в африканских популяциях ассоциируются гены *MFSD12*, *PDPK1*, *HERC2/OCA2*, *MITF*, *DDB1*, *CYB561A3* и *TMEM138* (Crawford et al., 2017; Feng et al., 2024).

По мере того, как люди мигрировали из тропиков в регионы с более низким уровнем ультрафиолетового излучения, для увеличения синтеза провитамина D3 развилась различная степень депигментации (Jablonski, Chaplin, 2000; Chaplin, 2004; Jablonski, 2004). Предполагается, что появление светлой пигментации кожи происходило в несколько этапов: депигментация началась сразу после миграции людей из Африки (60-70 тыс. лет назад, ген *KITLG*) и после расхождения европеоидов и монголоидов, примерно 30-45 тыс. лет назад, что привело к независимому снижению количества пигмента в Европе и Азии (Beleza et al., 2013). В европейских популяциях со светлым оттенком кожи ассоциируются гены *SLC24A5*, *SLC45A2*, *TYR*, *ASIP*, *MC1R* и *IRF4* (Soejima, 2006; Mallick et al., 2013; Wilde et al., 2014). В популяциях Восточной Азии со светлым оттенком кожи связаны гены *OCA2*, *KITLG*, *SLC24A2*, *GNPAT* и *PAH* (Yang et al., 2016; Yang et al., 2018; Wang et al., 2022; Yang et al., 2022).

Адаптация человека к высокогорной местности

Географические условия высокогорных регионов (выше 1500 метров над уровнем моря) считаются экстремальными для проживания человека из-за низкого содержания кислорода в атмосферном воздухе, низких температур, повышенного воздействия ультрафиолетового излучения и чрезвычайно низкой абсолютной влажности. Несмотря на такие условия, в горных местностях Гималаев, Анд и высокогорьях Восточной Африки проживают около 600 миллионов человек (Tremblay and Ainslie, 2021). К высокогорным коренным популяциям относятся тибетцы, шерпы, ладакхцы, андийцы и эфиопы, и считается, что эти популяции имеют адаптивные реакции для проживания в таких сложных климатических условиях (Beall, 2007). У коренных жителей высокогорий обнаружены следующие отличия от жителей низин: повышенная вентиляция легких в состоянии покоя, более высокая концентрация гемоглобина, более быстрый кровоток (Beall, 2007). В настоящее время геномные исследования географически разнообразных популяций высокогорий выявили примерно 150 генов, которые находятся под действием положительного отбора (Sharma et al.,

2022). Основные молекулярные функции для большинства выявленных генов связаны с защитой организма от гипоксии (*EPAS1*, *EGLN1*, *COL6A1*, *SLC30A9*, *HGFTHRB* и *ARNT2*) и работой сердечно-сосудистой системы (*DST*, *BRINP3*, *NOS2* и *TBX5*) (Sharma et al., 2022).

Адаптация человека к разному типу питания: от охотников-собирателей, земледельцев-животноводов до настоящего времени

Согласно гипотезе Джеймса В. Нила, во времена охотников-собирателей (11-129 тыс. лет назад) существовали циклы «пиршества-голода», и чтобы справляться с периодическим голодом, положительному отбору подверглись «бережливые гены», которые контролируют более эффективное запасание избыточной энергии в виде жира (Neel, 1962).

В современных популяциях арктических регионов (Россия, Северная Америка и Гренландия) были выявлены сигналы положительного отбора для аллеля А полиморфного варианта rs80356779 (G>A) гена *CPT1A*, который кодирует фермент митохондриального окисления длинноцепочечных жирных кислот (Clemente et al., 2014). Известно, что в этих популяциях основу рациона составляют мясо и жир моржей, нерп, белух, оленей, китов и птиц, а также морских и пресноводных рыб. Поэтому было высказано предположение, что rs80356779 гена *CPT1A* выполняет защитную функцию в условиях традиционной диеты арктических популяций, богатой животным жиром (Clemente et al., 2014).

В недавнем исследовании были изучены 42 образца древней ДНК («люди Дзёмон», верхний палеолит, 23-19 тыс. лет), которые были обнаружены на территории современной Японии (Watanabe et al., 2024). Результаты показали, что «люди Дзёмон» являются прямыми потомками охотников-собирателей верхнего палеолита, которые мигрировали из Восточной Евразии на Японский архипелаг в конце последнего ледникового максимума (Watanabe et al., 2024). У «людей Дзёмон» были обнаружены сигналы положительного отбора для вариантов генов *UCP1* (rs3113195, rs12502572, rs1800592, rs4956451), *FTO* (rs11642015) и *ZPR1-APOA5* (rs662799). В свою очередь, вариант rs11642015 гена *FTO* ассоциирован с

повышенной жировой массой и ожирением, и этот вариант можно отнести к «бережливым генам», который подвергся положительному отбору у охотников-собирателей верхнего палеолита (Watanabe et al., 2024). Вероятно, охотники-собиратели Восточной Евразии адаптировались к ледниковому периоду через повышенную активность UCP1-зависимого несократительного термогенеза (Watanabe et al., 2024).

Примерно 10-8 тыс. лет назад произошёл переход от образа жизни охотников-собирателей к сельскохозяйственному образу жизни («неолитическая революция»), что привело к увеличению численности и плотности популяций людей (Benz, 2000). Этот переход изменил состав рациона питания и доступность продуктов, где количество потребляемых животных белков сократилось, но зато резко возросла доля крахмалистых злаков (Bocquet-Appel, Bar-Yosef, 2008). Считается, что в этот период у популяций людей положительному отбору подверглись варианты генов, связанные с новым образом жизни. В частности, было высказано предположение, что адаптация к диете богатой крахмалом, могла привести к увеличению числа копий гена амилазы *AMY1*, который способствует лучшему перевариванию крахмалистой пищи (Perry et al., 2007). Анализ древних геномов трёх охотников-собирателей (8 тыс. лет) и одного фермера (Штутгарт, 7 тыс. лет) из Европы показал, что у охотников-собирателей количество копий гена *AMY1* было значительно меньше (5, 6 и 13 копий соответственно), чем у фермера из Штутгарта (16 копий) (Lazaridis et al., 2014). В другом исследовании на более представительной выборке древних образцов ДНК (n=533) из Западной Европы было установлено, что количество копий гена *AMY1* было меньше у охотников-собирателей (в среднем 4 копии), по сравнению с неолетическими земледельцами (7 копий в среднем) и современными европейскими популяциями (7 копий в среднем) (Bolognini et al., 2024). Было установлено, что за последние 12 тыс. лет общее число копий *AMY1* увеличилось в среднем примерно на 2,9 (Bolognini et al., 2024). Среди современных европейских популяций ген *AMY1* имеет высокую изменчивость числа копий, которые варьируют от 2 до 17, но в среднем число копий составляет около 9 (Bolognini et al., 2024).

Были обнаружены различия в частотах аллелей полиморфных вариантов генов десатураз жирных кислот *FADS1* (rs174546) и *FADS2* (rs174570), связанных с разным рационом питания (Mathieson et al., 2015; Ye et al., 2017). Исследования показали, что в современных африканских популяциях с повышенной частотой встречается предковый аллель C rs174570 гена *FADS2* (AFR=99%). Предполагается, что производный аллель T rs174570 подвергся положительному отбору у людей, мигрировавших из Африки (51-39 тыс. лет) для понижения синтеза ДЦ-ПНЖК, когда в их рационе стала преобладать мясная диета (Fumagalli et al., 2015; Ye et al., 2017). Напротив, у земледельцев, чей рацион снова начал включать больше растительной пищи, стал преобладать аллель C (60-70%), который способствует усилению синтеза ДЦ-ПНЖК из-за их недостатка в рационе мяса у земледельцев (Ye et al., 2017).

В Восточной Азии одомашивание риса примерно 10-8 тыс. лет назад привело к высокому распространению варианта rs1229984 (Arg47His) гена *ADH1B* (Peng et al., 2010; Pan and Xu, 2020). Данный ген кодирует фермент алкогольдегидрогеназа класса I, катализирующий превращение алкоголя в ацетальдегид в печени. Изменение аминокислоты из-за замены Arg на His при производном аллеле T вызывает повышение ферментативной активности и ускоряет метаболизм этанола в организме человека (Kim et al., 2008). В настоящее время аллель T rs1229984 в популяциях Восточной Азии (EAS) встречается с частотой 70-85%, а в популяциях Африки и Европы этот аллель практически отсутствует (1%) (по данным 1000Genomes).

В этот же период, с развитием молочного животноводства и высоким уровнем потребления молока, у некоторых популяций развилась устойчивость к лактозе во взрослом возрасте (Segurel et al., 2017). В настоящее время имеются доказательства того, что устойчивость к лактозе имеет генетическую основу. В частности, было установлено, что эта устойчивость появилась около 4000 тыс. лет назад в северных европейских популяциях и связана с мутацией в гене лактазы *LCT/MCM6* (C/T-13910), который регулирует активность лактатдегидрогеназы (Enattah et al., 2002).

Около 250 лет назад произошла «промышленная революция», которая привела к значительным изменениям в образе жизни (Allen, 2007). Сельскохозяйственный уклад сменился урбанизированным, в котором города и городская культура стали играть все более важную роль в развитии общества (Allen, 2007). В связи с этим уменьшилась физическая активность в повседневной жизни людей, и изменилось питание. Резко возросло количество переработанных и консервированных продуктов, что привело к изменению рациона питания в сторону менее сбалансированных диет, содержащих большое количество рафинированных углеводов, сахаров и меньше полезных жиров (Johnson et al., 2007). Подобное изменение диеты в сочетании с вредными производственными факторами и несбалансированной физической активностью стало причиной возникновения ряда проблем со здоровьем, таких как ожирение, метаболические нарушения и стоматологические болезни (Bragazzi et al., 2024). В свою очередь, считается, что изменения в рационе питания и пищевых привычках людей, произошедшие после промышленной революции, были слишком стремительными для того, чтобы вызвать какие-либо генетические адаптации (Carlberg, 2023).

1.2 Адаптация человека к холодному климату

Климатические условия Арктики и Сибири считаются одними из самых суровых на планете. Однако множество популяций человека приспособились к проживанию на этих территориях, что, в свою очередь, свидетельствует о вероятности наличия у них сформировавшихся адаптивных признаков к холоду. Именно поэтому большинство исследований, посвященных выявлению адаптивных признаков к холодному климату, проводились среди представителей коренных популяций Арктики и Сибири. Основные занятия коренных народов этих регионов включают в себя охоту, рыболовство, животноводство (олени, коровы, лошади, козы, овцы, яки) и собирательство. Эти виды деятельности обеспечивают людей пищей, а также необходимыми материалами для изготовления инструментов, предметов быта, пошива одежды, обуви и строительства жилищ (Донской, 2002). Народы тундры и лесотундры разводят

северных оленей, а в степных и лесостепных районах Сибири разводят крупный и мелкий рогатый скот, лошадей и яков. Особенностью животноводства в Сибири является разведение пород животных, приспособленных к суровым климатическим условиям. Жилища народов Сибири отличаются разнообразием и зависят от их образа жизни. Кочевые народы строят юрты, чумы и яранги, которые легко разбираются и перевозятся на оленьих упряжках, а оседлые народы строят дома из дерева, камня или глины (Соколова, 1998). На рисунке 1 представлена карта, на которой обозначены популяции, изучавшиеся на предмет выявления признаков адаптации к холоду.

Рисунок 1 – Популяции полярных и умеренных широт, которые изучались в контексте поисков адаптивных признаков к холоду

Примечание: красные точки – популяции с образом жизни земледельцев-животноводов; зеленые точки – популяции с образом жизни охотников-собирателей; t°C – средняя температура января месяца; – охота на морского зверя; – рыболовство; – охота; – оленеводство; – скотоводство; – коневодство; – козоводство.

За последнее время были проведены исследования, направленные на поиск вариантов генов, связанных с адаптацией человека к холодному климату, в том числе при помощи современных полногеномных методов. Основная цель этих исследований сводилась к описанию как можно большего количества вариантов генов, которые могут быть вовлечены в процесс адаптации к холоду. В результате этих исследований было обнаружено 35 полиморфных вариантов генов (Таблица 1), частота аллелей которых была выше в северных регионах по сравнению с более южными регионами. Однако только для 11 из этих вариантов были описаны

возможные функциональные эффекты (Таблица 1). Для остальных вариантов возникла проблема с идентификацией их функциональной роли в этом процессе, что ставит под сомнение их значимость. В настоящее время, конкретные механизмы приспособления к холодному климату, связанные с данными генетическими вариантами до сих пор остаются мало изученными (Осипова и др., 2020).

Таблица 1 – Полиморфные варианты генов, которые показали повышенную частоту в регионах с холодным климатом

№	Тип исследования и популяции	Ген, SNP	Продукт	Биологические функции	Вероятная причина и эффект	Источники
1	2	3	4	5	6	7
1	Полногеномное исследование популяций Восточной Азии и коренных американцев	*EDAR*, rs3827760 (A>G)	Рецептор эктодисплазина А	Участвует во взаимодействии эктодермы и мезодермы	Предполагается, что положительный отбор способствовал накоплению аллеля G rs3827760, ассоциированного с повышенной секрецией себума, для защиты открытых участков лица от холода	Chang et al., 2009; Mao et al., 2021
2	Выборочное исследование генов разобщающих белков (52 мировых популяций)	*UCP1*, rs1800592 (G>A)	Разобщающий белок 1 (Термогенин 1)	Разобщающий белок 1 участвует в разобщении митохондриального дыхания в бурых адипоцитах	Для аллеля А rs1800592 были выявлены значимые корреляции с абсолютной широтой и с низкой солнечной радиацией. Возможно, этот аллель rs1800592 оказался под действием отбора, так как он влияет на несократительный термогенез	Hancock et al., 2010
3		*UCP3*, rs1800849 (C>T)	Разобщающий белок 3 (Термогенин 3)	Разобщающий белок 3, возможно, участвует в разобщении митохондриального дыхания в миоцитах	Аллель Т увеличивается в частоте с уменьшением минимальной температуры воздуха, что предполагает его роль в устойчивости к холоду через процессы термогенеза	
4	Выборочное исследование генов термогенеза (52 мировых популяций, неандертальских и денисовских геномов)	*LEPR*, rs1137100, rs1137101	Рецептор гормона лептина	В нейронах гипоталамуса лептин посредством своего рецептора LEPR регулирует массу жировой ткани, аппетит и использование энергии	Обнаружено, что полиморфные варианты в гене *LEPR*, тесно связанные с повышенным разобщением тепла митохондриями, по-видимому, были сформированы положительным отбором у современных жителей Восточной Азии для адаптации к холоду	Sazzini et al., 2014
5	Выборочное исследование генов терморегуляции (западноевропейские популяции)	*PRDM16*	Фактор транскрипции, содержащий домены типа «цинковые пальцы»	PRDM16 действует как корегулятор транскрипции, который контролирует развитие бурых адипоцитов в бурой жировой ткани	Не установлены	Quagliariello et al., 2017
6	Полногеномное исследование (61 популяция)	*ME2* и *ME3*	Малатдегидрогеназы 2 и 3	Малатдегидрогеназы 3 и 2 катализируют окислительное декарбоксилирование малата в пируват с образованием 2 молекул АТФ	Предполагается, что устойчивость к холодному климату сильно зависит от энергетического метаболизма, и процессы, которые могут повышать скорость метаболизма, возможно, являются адаптивными	Hancock et al., 2010

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7
7	Полногеномное исследование (10 сибирских популяций)	*LRP5*	Трансмембранный рецептор липопротеинов низкой плотности	Белок LRP5 имеет самую высокую экспрессию в печени и играет роль в росте костей, метаболизме холестерина, систолическом артериальном давлении и адренархе	Возможно, этот белок играет важную роль в поддержании энергетического баланса у сибирских популяций в условиях «северной» диеты или холодного климата	Cardona et al., 2014
8		*THADA*	Белок, ассоциированный с аденомой щитовидной железы	Белок THADA, вероятно, участвует в апоптозе	Не установлены	
9		*PRKG1*	Фермент цГМФ-зависимая протеинкиназа 1, альфа-изофермент	Ключевой медиатор сигнального пути оксида азота/цГМФ, участвует в модуляции клеточного кальция	Не установлены	
10	Полногеномное исследование 10 сибирских популяций и коренных популяций Северной Америки и Гренландии	*CPT1A*, rs80356779 (C>T)	Фермент карнитин пальмитоилтрансфераза I	Карнитин-пальмитоилтрансферазная система является важной ступенью в бета-окислении длинноцепочечных жирных кислот	В популяциях Сибири, Северной Америки и Гренландии обнаружены сигналы положительного отбора для аллеля T rs80356779. Предполагается, что этот варинат связан с защитой от избыточного производства кетоновых тел из-за традиционной «северной» диеты.	Cardona et al., 2014; Clemente et al., 2014; Степанов и др., 2017
11	Выборочное исследование генов терморецепторов (19 популяций восточно-азиатского происхождения)	*TRPM8*, rs10166942, rs7577262	Рецептор холода и ментола	Канал TRPM8 является основным молекулярным преобразователем холодовой соматосенсорики у людей	Для аллеля T rs10166942 обнаружены сигналы положительного отбора для высоких широт. Для другого варианта rs7577262 выявлены положительные корреляции с зимними температурами	Key et al., 2018; Igoshin et al., 2019
12	Выборочное исследование (жители Гренландии)	*FADS1*	Фермент десатураза жирных кислот 1	Данные ферменты участвуют в синтезе незаменимых ДЦ-ПНЖК из предшественников, которые содержатся в рыбе (докозагексаеновая кислота), в жирах и печени наземных животных (омега-6 арахидоновая кислота)	У коренных жителей арктических регионов обнаружены сигналы положительного отбора по аллельным вариантам генов *FADS*, что вероятно, обусловлено диетой, богатой белком и жирными кислотами, особенно омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами	Ameur et al., 2012; Fumagalli et al., 2015
13		*FADS2*	Фермент десатураза жирных кислот 2			
14		*FADS3*	Фермент десатураза жирных кислот 3			
15	Полногеномное исследование (12 популяций коренного населения Северной Евразии)	*MYOF*	Миоферлин	Миоферлин играет роль в кальций-опосредованных событиях слияния мембран и может участвовать в регенерации мембран	Возможно, ген *MYOF* участвует в регенерации и репарации мышечных волокон, в том числе в ответ на низкотемпературный стресс	Степанов и др., 2017

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7
16	Полногеномное исследование (12 популяций коренного населения Северной Евразии)	*LONP2*	Пероксисомальная пептидаза LON P2	Этот белок катализирует бета-окисление жирных кислот и, как побочный продукт, производит перекись водорода и супероксид	Возможно, играет роль в ответе на тепловой шок, участвуя в процессах деградации поврежденных или неправильно собранных белковых молекул в митохондриальном матриксе	Степанов и др., 2017
17		*IFNL4*	Интерферон лямбда 4	Белок IFNL4 участвует в иммунном ответе на вирусную инфекцию	Не установлены	
18		*MKL1*	Белок фактор транскрипции А, связанный с миокардином	Белок коактивирует фактор транскрипции ответа сыворотки, ключевой регулятор дифференциации гладкомышечных клеток	Не установлены	
19		*SLC2A12*	Переносчик растворенных веществ 2, облегченный переносчик глюкозы 12	Катализируют поглощение сахаров посредством облегченной диффузии	Не установлены	
20	Полногеномное исследование, выборочный анализ генов полигенного отбора к климатическому стрессу в северных широтах и пищевому рациону, основанному на богатой животными жирами пище жирового обмена (17 популяций Сибири)	*PLA2G2A*	Фермент мембрано-ассоциированная фосфолипаза А2	Влияет на уровень липидов путем гидролиза сложноэфирной связи фосфолипидов с образованием свободных жирных кислот и лизофосфолипидов	Не установлены	Осипова и др., 2020
21		*PLIN1*	Перилипин 1	Белок функционирует в качестве основного регулятора как липолиза, так и липогенеза	Не установлены	
22		*ANGPTL8*	Липазин	Участвует в метаболизме липидов. Участвует в регуляции переработки белков и регуляции процесса метаболизма липопротеинов	Не установлены	
23	Полногеномное исследование (инуиты Нунавика)	*CPNE7*	Копин 7	Кодируемый белок может быть вовлечен в мембранный транспорт	Не установлены	Zhou et al., 2019
24		*DPEP1*	Дипептидаза 1	Дипептидаза 1 участвует в почечном метаболизме	Не установлены	

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7
25	Полногеномное исследование (инуиты Нунавика)	*CDK10*	Фермент протеинкиназа клеточного деления 10	Участвует в регуляции организации актинового цитоскелета посредством фосфорилирования регуляторов динамики актина	Не установлены	Zhou et al., 2019
26		*ICAM5*	Межклеточная адгезия молекула 5	Белки ICAM являются лигандами для белка адгезии лейкоцитов LFA-1	Не установлены	
27		*ICAM1*	Межклеточная адгезия молекула 1	Молекула клеточной адгезии, присутствующая в низкой концентрации на мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток	Не установлены	
28	Секвенирование экзомов и прилегающих нетранслируемых участков генов (коряки, эвены и эвенки)	*GK2*	Фермент глицеролкиназа 2	Этот фермент осуществляет фосфорилирование глицерина до глицерол-3-фосфата	Не установлены	Малярчук, Деренко, 2017
29		*ABHD6*	Фермент моноацилглицерол-липаза	Данный фермент участвует в деградации триацилглицерола и расщепляет 2-моноацилглицерол на глицерин и жирную кислоту	Не установлены	
30		*NCOA2*	Коактиватор ядерных рецепторов 2	Белок, кодируемый этим геном, функционирует как транскрипционный коактиватор ядерных гормональных рецепторов, включая стероидные, тиреоидные, ретиноидные и витамин D-рецепторы	Не установлены	
31		*OsPL3*	Оксистеролсвязывающий белок	Белок участвует в метаболизме липидов клетки и транспорте стеролов, и в различных клеточных процессах, требующих «липидных сигналов»	Не установлены	

Продолжение таблицы 1

1	2	*3*	4	5	6	7
32	Секвенирование экзомов и прилегающих нетранслируемых участков генов (коряки, эвены и эвенки)	*LRP10*	Белок 10, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности	Похожий белок у мышей, как полагают, играет роль в поглощении липопротеинов, содержащих аполипопротеин Е	Не установлены	Малярчук, Деренко, 2017
33		*TTN*	Титин	Ключевой компонент в сборке и функционировании поперечнополосатых мышц позвоночных	Не установлены	
34		*PTTG2*	Белок, трансформирующий опухоль гипофиза 2	Предполагается, что этот белок участвует в гомологичной сегрегации хромосом и отрицательной регуляции разделения митотических сестринских хроматид	Не установлены	

В ходе изучения морфологии и физиологии коренных жителей северных регионов были выявлены отличительные черты (морфологические и физиологические), которые были определены как возможные адаптивные признаки, способствующие успешному выживанию в холодных климатических условиях (Таблицы 2 и 3). Однако в настоящее время утверждается, что действие климатического фактора у человека может быть ослаблено, и в большей степени морфологические черты могут находиться под влиянием социально-экономических, эмоциональных и пищевых факторов (Bogin et al., 2022). Предполагается, что половой отбор, связанный с восприятием доминирования и привлекательности, мог повлиять на естественный отбор, ускоряя фенотипическую дивергенцию в популяциях (Zaidi et al. 2017). Например, отличительные черты, такие как строение тела и лица, могли быть результатом полового отбора, связанного с восприятием доминирования и привлекательности (Zaidi et al., 2017). Эти процессы могут имитировать естественный отбор, направленный на адаптацию к холодному климату (van Doorn et al., 2009; Savell et al., 2016).

Тем не менее, для некоторых отличительных черт была установлена их функциональная значимость для адаптации к холодному климату. Например, у людей, проживающих в регионах с холодным и сухим климатом, отмечают более высокую и узкую носовую полость (Yokley, 2009; Noback et al., 2011; Butaric, 2015; Maddux et al., 2017; Marks et al., 2019). Благодаря таким методам исследования, как акустическая ринометрия, компьютерная томография и моделирование носового воздушного потока *(in silico)*, было установлено, что высокие и узкие носовые полости улучшают кондиционирование, нагревание и увлажнение холодного вдыхаемого воздуха и лучше сохраняют тепло и влагу из выдыхаемого воздуха (Keck et al., 2000; Churchill et al., 2004; Doorly et al., 2008; Holton et al., 2013).

Таблица 2 – Отличительные морфологические черты у человека в условиях холодного климата

Морфология тела, лица и дыхательной системы	Отличительные черты	Вероятная причина	Эффект	Популяции	Источники
Морфология тела	Небольшая длина тела при относительно большем весе	Климатический фактор, в том числе и холод, естественный отбор, половой отбор, дрейф и поток генов, образ жизни и питание	Меньшая площадь поверхности тела обеспечивает более медленное снижение температуры тела во время воздействия холода. Возможно, повышенный процент жировой ткани необходим для теплоизоляции	Ненцы, саамы, чукчи, эскимосы	Smirnova, 1973; Клевцова, Смирнова, 1973; Алексеева, 1977; Дерябин, 1990
	Уменьшение длины ноги по отношению к длине туловища			Буряты и якуты	Алексеева, 1977
	Повышенный процент жировой ткани				
Морфология лица	Наличие эпикантуса	Возможно, возникновение эпикантуса связано с защитой глаз от холода	Не установлен	-	Kakizaki et al., 2012
	Повышенное соотношение площади поверхности к объему носовой полости	Климатический фактор (холодный и сухой воздух) и/или половой отбор	Вероятно, такое строение носовой полости способствует лучшему нагреванию, увлажнению холодного вдыхаемого воздуха и сохраняет тепло и влагу из выдыхаемого воздуха	Эвенки, буряты, якуты	Evteev et al., 2019
Морфология дыхательной системы	Более развитая грудная клетка и увеличенные площади респираторной поверхности	При понижении температуры воздуха ниже 0 градусов в высоких широтах может привести к кислородной недостаточности и разреженности воздуха	Такое развитие грудной клетки и респираторной поверхности способствует более эффективному газообмену в зимнее время и повышению утилизации кислорода из вдыхаемого воздуха	Популяции Арктики и Сибири	Авцын, 1985; Марачев, 1978; Устюжанинова, 1994; Грибанов, 1994; Алексеева, 1977

Таблица 3 – Отличительные физиологические черты у человека в условиях холодного климата

Системы организма и обмен веществ	Отличительные черты	Вероятная причина	Эффект	Популяции	Источники
1	2	3	4	5	6
Покровная (кожная) система	Повышенное выделение себума на лице и на голове	Защита открытых участков лица от холодового воздействия	Уменьшение теплопотерь и защита открытых участков лица от холода	Популяции Восточной Азии и коренные американцы	Porter, 2001; Chang et al., 2009
Кровеносная система	Более высокий уровень периферического кровенаполнения, более низкое артериальное давление и более высокая скорость циркуляции крови	Считается, что такое кровообращение необходимо для быстрой реакции вазоконстрикции	Уменьшение теплопотерь	Популяции Арктики и Сибири	Бобров и др., 1979; Турчинский 1980; Кандрор, 1999; Hidles et al., 1973; Shephard, 1996; Bjerregaad, 2003
Дыхательная система	«Полярная одышка» — это состояние, при котором человек испытывает нарастающее затруднение дыхания и ощущение нехватки воздуха. Впервые оно было описано в 1985 году в работе Авцына А. П. у жителей Крайнего Севера, которые длительное время проводят на холоде	Исследования функционального состояния системы внешнего дыхания показали, что «полярная одышка» связана с появлением гипервентиляционного синдрома и снижением показателей бронхиальной проходимости при дыхании холодным воздухом	Предполагается, что «полярная одышка» возникает, чтобы увеличить потребление кислорода необходимое для поддержания энергетического гомеостаза	Жители Якутии, Мурманской и Новосибирской областей, Республики Коми и Ямало-Ненецкого автономного округа	Авцын, 1985; Куликов, Ким, 1987; Анциферова, 1999; Gultyaeva et al., 2001; Миронова и др., 2003; Евдокимов, 2007; Борисова и др., 2007; Варламова и др., 2008; Попова, 2008; Андронов и др., 2014
Пищеварительная система	Исследования показали, что у крыс и мышей после воздействия холода изменяется состав микробиоты кишечника, который назвали «холодная микробиота». Наличие этой микробиоты у людей требует дальнейших исследований	Возникает после длительного воздействия холода	Предполагается, что «холодная микробиота» помогает поддерживать повышенный энергетический метаболизм для сохранения гомеостаза организма при воздействии холода	-	Chevalier et al., 2015; Moreno-Navarrete et al., 2019; Kuznetsova et al., 2020

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6
Пищеварительная система	Более низкие уровни общих липидов, фосфолипидов, общего холестерина	С одной стороны, сдвиг липидного профиля у жителей Севера может быть связан с «северной» диетой, богатой белками и жирами. С другой стороны, более низкие уровни липидов могут быть обусловлены усилением процесса липолиза за счет повышенной активности липопротеидлипазы	«Северный» липидный обмен необходим для восполнения энергетических затрат при воздействии холода	Эскимосы	Daves and Hanson, 1965
	Более низкие уровни триглицеридов, общего холестерина и липопротеинов очень низкой плотности			Эскимосы	Feldman, 1975; Bang et al., 1972
	Более низкие уровни общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности и очень низкой плотности			Эвенки	Ноздрачев и др., 2005
	Повышение уровней липопротеинов высокой плотности при низких уровнях холестерина, триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности			Якуты, эвенки, эвены, ненцы, ульчи и нанайцы	Рябова и др., 2010; Кривошапкина и др., 2015; Поляков и др., 2016
	Более высокие показатели аспартатаминотрансферазы	Возможно, это связано с адаптивным на холоде сдвигом метаболизма	Не установлен	Якуты	Олесова и др., 2019
	Пониженное содержание глюкозы, лактата и пирувата	Невысокое содержание глюкозы, лактата и пирувата связано с их активным использованием печенью в процессах глюконеогенеза	Не установлен	Долганы, чукчи и эскимосы	Панин, 1978; Бойко, 1991, Бойко, 1997
Эндокринная система	Полярный Т3 синдром – это сезонные изменения уровней св.Т3, где в зимнее время отмечается понижение его уровней по сравнению с летним временем	Обнаружено, что длительное воздействие холода увеличивает скорость выработки Т3 и скорость выведения Т3 из крови (клиренс), что повышает связывание Т3 различными тканями	Возможно, Т3 связывается с БуЖТ и регулирует несократительный термогенез	У работников полярных станций в Антарктиде, инуитов и якутов	Reed et al., 1990a; Reed et al., 1990b; Hassi et al., 2001; Levy et al., 2013; Leonardo et al., 2014; Никанорова и др., 2024а
	Аллостаз щитовидной железы 2 типа – это изменение гомеостаза гормонов щитовидной железы, которая характеризуется повышением уровней св.Т3	Возникновение аллостаза щитовидной железы 2-го типа может быть вследствие холодового стресса	Предполагается, что аллостаз 2 типа может повышать уровень метаболизма для поддержания термогенеза	Якуты	Chatzitomaris et al., 2017; Levy et al., 2023; Никанорова и др., 2024б

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6
Иммунная система	Низкий уровень в крови активных фагоцитов – клеток миелоидного происхождения, одного из компонентов врожденного иммунитета	Не установлена	Не установлен	Жители Якутии (Вилюйский и Мирнинский районы), Архангельской и Мурманской областей	Петрова, 1994; Добродеева, 2004; Щеголева, 2005; Федоров, 2010; Gubkina et al., 2024
	Пониженная иммунологическая реактивность, т. е. способность организма проявлять защитно-иммунологические функции в отношении возбудителей инфекционных болезней			Жители Якутии (Вилюйского района) и Архангельской области	Петрова, 1994; Щеголева и др., 2015
	Повышение чувствительности организма к аллергенам собственных тканей (аутосенсибилизация)			Жители Якутии (Мирнинский район) и Архангельской области	Добродеева, 2004; Щеголева, 2005; Федоров, 2010
	Более активное гуморальное звено иммунитета (необходимое для защиты организма от бактериальных патогенов и токсинов), которое характеризуется повышенным содержанием маркера CD20+ B-клеток и повышенным фоновым уровнем IgG, IgM, IgE в крови			Жители Архангельской области и Ненецкого автономного округа	Щеголева, 2005; Щеголева, 2010; Щеголева, 2012; Шашкова и др., 2014
	Обнаружен дефицит IgA, выполняющего функцию защиты слизистых оболочек организма			Жители Якутии (Вилюйский и Мирнинский районы), Архангельской и Мурманской областей	Петрова, 1994; Добродеева, 2004; Щеголева, 2005; Федоров, 2010; Gubkina et al., 2024

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6
Метаболизм	Отмечено повышение процессов перекисного окисления липидов	Такое повышение процессов перекисного окисления липидов происходит из-за усиления окислительных процессов (сократительная активность мышечных волокон и увеличение скорости митохондриального дыхания). Также это может быть связано с «северной» диетой	Умеренная интенсификация перекисных процессов способствует изменению состава мембранных фосфолипидов и обновлению белкового спектра	Популяции Арктики и Сибири	Колосова, 1981; Куликов, 1986; Хаснулин, 1998; Олесова и др., 2019
	У коренных жителей северных регионов обнаружено повышение основного обмена в зимнее время	Воздействие хронического и сильного холодового стресса	Повышение основного обмена необходимо для увеличения теплопродукции от процессов адаптивного термогенеза	Буряты, якуты чукчи, ненцы, саамы и эскимосы	Galloway et al., 2000; Leonard et al., 2002; Leonard et al., 2005
Терморегуляция	Пониженная терморецепция	Снижение холодовых терморецепторов приводит к снижению средневзвешенной температуры кожи	Уменьшение теплопотерь	Популяции Арктики и Сибири	Якименко и др., 1984
	Адаптивный термогенез. Высокий порог начала дрожи	Возможно, высокий порог начала дрожи связан с генетической адаптацией к холодному климату и/или акклиматизацией к неоднократному воздействию низких температур	Предполагается, что кратковременная дрожь сопровождается более повышенным теплообразованием сократительного термогенеза	Якуты	Levy et al., 2022
	Адаптивный термогенез. Наличие вкраплений бурых и бежевых адипоцитов	Воздействие экстремально низких температур воздуха	Наличие бурых и бежевых адипоцитов свидетельствует об активном несократительном термогенезе	Якуты	Томский и др., 2015; Levy et al., 2018; Efremova et al., 2019

В целом, выявленные отличительные черты народов Севера могли быть сформированы как в результате естественного отбора при адаптации к холодному климату, так и под воздействием дрейфа генов и/или потока генов (Savell et al., 2016) и/или изоляции расстоянием (van Doorn et al., 2009). Анализ имеющейся литературы показал, что многие признаки адаптации к холоду демонстрируют значительные межпопуляционные вариации. Мы предполагаем, что эти различия в признаках адаптации к холоду обусловлены другими факторами, не связанными с холодным климатом. Существует вероятность, что некоторые из этих черт могут быть результатом «перекрёстной адаптации», когда адаптация к одному фактору может быть полезной при воздействии другого (Рисунок 2). Поэтому для более точного понимания механизмов адаптации к холоду необходимо проводить дополнительные исследования, учитывающие не только климатические условия, но и другие факторы. Возможным примером «перекрёстной адаптации» является изменение в обмене липидов, которое может быть связано с приспособлением к «северной» диете с высоким содержанием белков и жиров и перекрестно может быть полезно при адаптации человека к холоду (Панин, 1978; Панин, 2010).

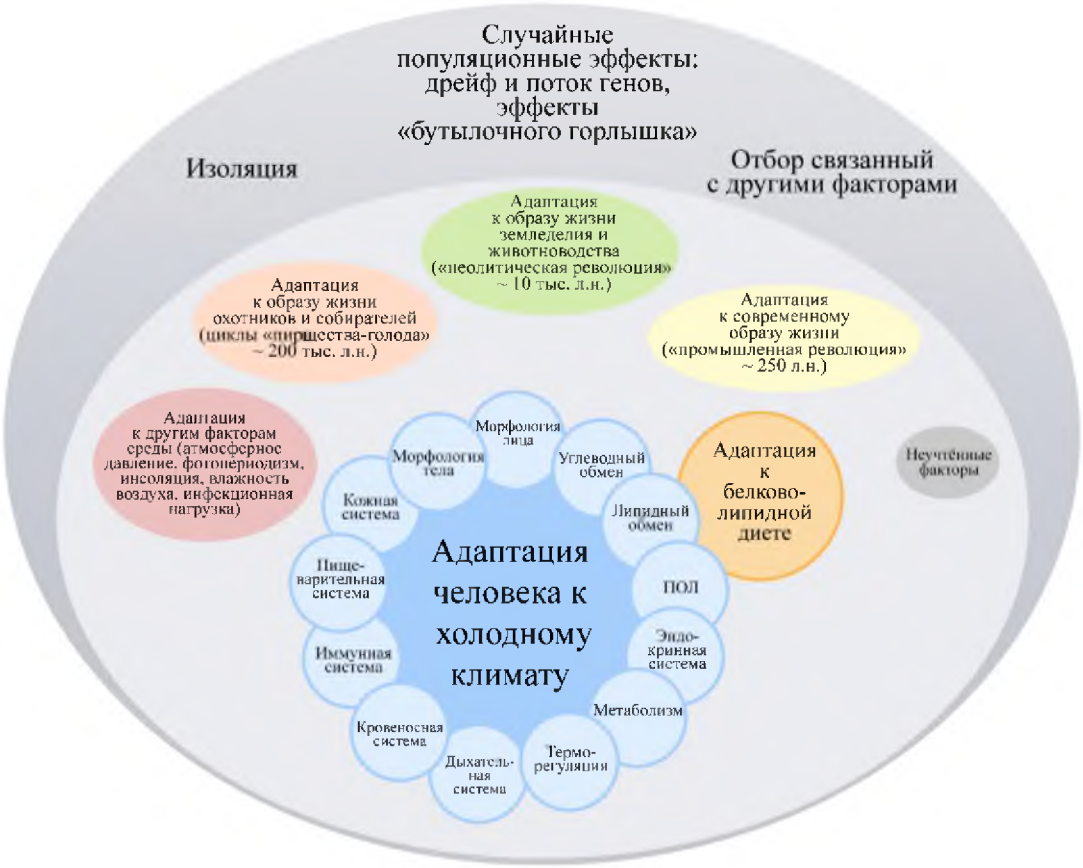


Рисунок 2 – Отличительные черты народов Севера, возможно связанные с адаптацией человека к холодному климату и/или являющиеся следствием других факторов и их сложным взаимодействием

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 терморецепция, высокий порог начала дрожи, наличие вкраплений бурых и бежевых адипоцитов.

Основываясь на проведенном анализе литературы, мы считаем, что одним из наиболее ярких физиологических отличий коренных народов Севера является высокая БСМ в холодное время года 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). Подобное увеличение БСМ рассматривается как защитная реакция организма к условиям хронического и сильного холодового стресса, которое достигается за счёт повышения выработки тепла с помощью адаптивного термогенеза (Кандрор, 1999; Stocks et al., 2004; Snodgrass et al., 2006; Celi et al., 2010; Scholar, 2011; Yoneshiro et al., 2011; Chen et al., 2013; Celi et al., 2017). Поскольку воздействие холода является основным физиологическим механизмом для активации процессов термогенеза, предполагается, что адаптивные изменения данного процесса находятся под прямым влиянием холодового фактора (Кандрор, 1999; Stocks et al., 2004; Celi et al., 2017).

1.3 Адаптивный термогенез человека при холодовом воздействии

Адаптивный термогенез – это естественная защитная реакция организма, которая помогает поддерживать внутреннее тепло, увеличивая расход энергии при воздействии низких температур среды. При воздействии холода защитные реакции организма запускаются постепенно. Прежде всего, изменения температуры как окружающей среды, так и внутренней воспринимаются периферическими и центральными терморецепторами. Периферические терморецепторы, расположенные в коже, отвечают за восприятие температуры кожи (T_{skin}). Центральные терморецепторы, находящиеся во внутренних органах, спинном мозге и гипоталамусе, воспринимают температуру ядра (T_{core}). При обнаружении понижения температуры T_{skin} или T_{core}, терморецепторы передают сигнал первичным холодочувствительным нейронам в ганглиях задних корешков, которые обеспечивают возбуждающие входы для нейронов пластинки I в дорсальном роге спинного мозга, где активируются чувствительные к холоду сенсорные нейроны. Холодовые сенсорные нейроны дорсального рога глутаматергически активируют сенсорные нейроны третьего порядка в

латеральном парабрахиальном ядре (Yahiro et al., 2017). Термосенсорные сигналы для терморегуляторных реакций передаются из латерального парабрахиального ядра в преоптическую область, где ГАМК-ергические интернейроны могут ингибировать нейроны медиальной преоптической области, которые посылают ГАМК-ергические проекции в нейроны в дорсомедиальном гипоталамусе (Morrison et al., 2011; Tan et al., 2018). Затем эта область запускает согласованный ответ, который включает в себя как вазомоторные, так и метаболические реакции. Цель этих реакций – повысить температуру тела и вернуть её к нормальному уровню (Morrison et al., 2019). Вазомоторный ответ представляет собой набор механизмов, направленных на сохранение тепла, таких как вазоконстрикция (сужение артериол кожи) и пилоэрекция (мурашки по коже), положительной стороной этих реакций является использование достаточно малого количества энергии (Rowell, 1974; McArdle et al., 1984). Если температура T_{core} продолжает снижаться, в ответ на это включаются метаболические реакции, сократительный и несократительный термогенез, что способствует увеличению теплообразования и расхода энергии (Celi et al., 2015).

1.3.1 Сократительный термогенез

Скелетная мышца представляет собой высокоорганизованную ткань, состоящую из пучков мышечных волокон. Каждое волокно содержит множество миофибрилл – многоядерных клеток, структурных единиц, обеспечивающих сокращение. Скелетные мышцы прикреплены к костям с помощью сухожилий и работают в паре с костной системой, образуя опорно-двигательный аппарат. Одной из важнейших функций скелетных мышц является выработка тепла с помощью непроизвольных мышечных сокращений (дрожи) при понижении значений T_{skin} и T_{core} под воздействием холода – этот процесс называется сократительным термогенезом. Во время дрожи, в зависимости от T_{skin} и T_{core}, могут быть задействованы все скелетные мышцы, которые иннервируются соматической нервной системой. Однако исследования показывают, что повышенный тепловой вклад вносят в основном проксимальные мышцы

туловища и ног, тогда как мышцы рук и голеней вносят небольшой вклад (Bell et al., 1992; Blondin et al., 2015).

Теплообразование во время дрожи происходит при гидролизе АТФ такими ферментами, как Na^+/K^+-АТФазой и миозиновой АТФазой (Haman et al., 2006; Rowland, 2015; Pant, 2016). Молекулы АТФ, необходимые для поддержания непроизвольных сокращений мышц во время дрожи, поступают через окисляющиеся углеводы, липиды и белки (Haman et al., 2006). Эти субстраты поступают в дрожащие мышцы в соответствующее время и с соответствующей скоростью из внутримышечных резервов и/или из других тканей посредством кровообращения (Weber et al., 2004). При этом известно, что при разных типах дрожи используются разные субстраты и мышечные волокна. Дрожь низкой интенсивности связана с волокнами с низким порогом (тип I, специализированные для использования липидов), тогда как всплески высокоинтенсивной дрожи связаны с волокнами с высоким порогом (тип II, специализированные для использования углеводов) (Israel et al., 1989; Meigal et al., 2002).

Интенсивность и степень дрожи варьирует в зависимости от тяжести холодового стресса (например, воздействие воздуха или воды, изменение внутренней температуры), а также зависит от индивидуальных особенностей организма (Bell et al., 1992; Haman et al., 2004). Несколько исследований показали, что при длительном (31 день) и кратковременном (7 дней) воздействии холода у людей снижается интенсивность дрожи, без изменения выработки тепла всем телом, которая в некоторых случаях увеличивалась вдвое, несмотря на снижение дрожи (Davis, 1961; Gordon et al., 2019). Исследования женщин-ныряльщиц с задержкой дыхания с корейского острова Чеджу (называемого *хэнё*), неоднократно подвергавшиеся воздействию холодной воды, обнаружили у них более низкий порог дрожи (Frisancho, 1993). В другом исследовании обнаружено, что жители теплого региона (24%) (г. Эванстона, США) дрожали чаще в условиях охлаждения (10°C…15°C), чем жители холодного региона (8%) (Якутия, Россия) (Levy et al., 2022). Предполагается, что снижение интенсивности дрожи связано с

акклиматизацией организма к воздействию низких температур (Davis, 1961; Lee, Park, 2017; Gordon et al., 2019), что необходимо для улучшения выполнения различных двигательных задач на холоде, что может играть важную роль при выживании человека в экстремально климатических условиях (Gordon et al., 2019).

Исследования показывают, что длительная адаптация к холоду ведет к изменению биоэнергетики мышечных сокращений (Saltykova, 2018). Исследования теплопродукции скелетных мышц у крыс показали, что у акклиматизированных к холоду крыс количество тепла, выделяемого за одно мышечное сокращение, было больше, чем у крыс, которые не сталкивались с холодом (Bazhenov, 1981; Иванов, 1990; Vybiral, 2000; Пастухов, 2003). Предполагается, что в результате адаптации организма к холоду повышается чувствительность митохондрий скелетных мышц к норадреналину, что повышает разобщение окислительного фосфорилирования митохондрий с выделением тепла, что приводит к дефициту АТФ, что компенсируется увеличением общей мощности митохондрий на единицу массы ткани (Skulachev, 1998; Хаскин, 1984; Wijers et al., 2008; Saltykova et al., 2018). Таким образом, у адаптированных к холоду организмов коэффициент полезного действия от мышечного сокращения за элементарный сократительный акт понижается, а выход теплопродукции - повышается (Баженов, 1981; Иванов, 1990; Saltykova et al., 2018).

1.3.2 Несократительный термогенез

БуЖТ представляет собой термогенную и высокопластичную ткань, которая обеспечивает более длительный и стабильный источник тепла во время холодового воздействия. Термогенная особенность БуЖТ опосредуется белком термогенином, который уменьшает градиент протонов в окислительном фосфорилировании и ослабляет работу АТФ-синтазы митохондрий, тем самым стимулируя несократительный термогенез (Нельсон, Кокс, 2014). БуЖТ является факультативной и обладает высокой иннервацией и васкуляризацией, что позволяет ей быстро реагировать на внешние раздражители, такие как холод

(Cannon et al., 2004; Nedergaard et al., 2007; Saito et al., 2009). Данная ткань состоит из бурых адипоцитов, которые содержат большое количество митохондрий. Бурые адипоциты меньше по размеру (от 20 до 40 мкм) и имеют многогранную форму, в отличие от адипоцитов белой жировой ткани (БеЖТ). БуЖТ использует доступные субстраты для несократительного термогенеза, такие как внутриклеточный триацилглицерин и глюкоза из крови (Townsend et al., 2014).

Ранее считалось, что БуЖТ хорошо развита только у новорожденных детей, но в последние годы активная БуЖТ была обнаружена и у взрослых людей (Nedergaard et al., 2007; Saito et al., 2009; Virtanen et al., 2009; Cypess et al., 2009; Zingaretti et al., 2009). Наличие БуЖТ у взрослых было подтверждено косвенными и прямыми данными. Косвенные подтверждения включают исследования неинвазивной визуализации БуЖТ с помощью ПЭТ-КТ (Nedergaard et al., 2007; Saito et al., 2009; Virtanen et al., 2009; Cypess et al., 2009; Zingaretti et al., 2009), но данная методика имеет несколько ограничений. Например, ПЭТ-КТ не может уловить БуЖТ в неактивной стадии или может давать ложноположительные результаты (Nedergaard et al., 2010). С момента обнаружения БуЖТ были проведены ретроспективные исследования о распространенности активной БуЖТ у взрослого человека по всему миру (Cohade et al., 2003; Au-Yong et al., 2009; Cheng et al., 2010; Yoneshiro et al., 2011; Kim et al., 2017). Оказалось, что в среднем БуЖТ встречается в 2-9% случаях, предполагают, что БуЖТ может встречаться чаще и просто находится в неактивной стадии (Nedergaard et al., 2010). БуЖТ у взрослого человека локализуется в шейном, надключичном, паравертебральном, перипортальном и перинатальном отделах (Cypess et al., 2009; Saito et al., 2009).

Гистологические исследования подтвердили наличие настоящих бурых адипоцитов в соответствующих анатомических областях у взрослых людей, проживающих как в тёплых регионах с мягким климатом (Zingaretti et al., 2009), так и в холодных регионах (Томский и др., 2015). У пациентов из Италии, оперированных по поводу заболеваний щитовидной железы, четко различались островки бурых адипоцитов (Zingaretti et al., 2009). В Якутии бурые адипоциты нашли у постмортального тела взрослого мужчины (54 года), который

значительную часть рабочего времени подвергался воздействию холода (Томский и др., 2015).

«Браунинг» (обурение) – это трансдифференцировка белых адипоцитов в бурые или бежевые адипоциты (Wang et al., 2013; Bartelt et al., 2014; Devlin et al., 2015; Dempersmier et al., 2015). Наличие браунинга у человека было выявлено в нескольких исследованиях, где бурые и бежевые адипоциты были обнаружены как вкрапления в БеЖТ как у здоровых людей, так и у людей с разными заболеваниями. У здоровых детей и подростков (от 0 до 18 лет) были обнаружены UCP1-положительные бежевые адипоциты в периренальных, висцеральных и паховых подкожных областях БеЖТ, эти адипоциты имели повышенную экспрессию *UCP1* (>200 раз), *PRDM16* (2,8 раза), *PGC1α* и *CIDEA* (Rockstroh et al., 2015). Несколько исследований сообщали, что у пациентов с феохромоцитомой были обнаружены UCP1-позитивные бурые и бежевые адипоциты в перинадпочечниковых и сальниковых жировых депо (Frontini et al., 2013; Hondares et al., 2014; Di Franco et al., 2014; Vergnes et al., 2016). Феохромоцитома представляет собой новообразование, секретирующее катехоламины, возникающее преимущественно в мозговом веществе надпочечников или в параганглиомах (Plouin et al., 2006). Предполагается, что интенсивная секреция норадреналина опухолью имитирует β-адренергическую стимуляцию жировых отложений (как при холодовом стрессе), которая вызывает процесс браунинга (Klimova et al., 2022; Castellá et al., 2023). У жителей Якутии с помощью гистологии средостенного и околопочечного жира (не классические области расположения БуЖТ) были обнаружены UCP1-позитивные бурые и бежевые адипоциты, что свидетельствует о наличии браунинга висцерального и подкожного жира (Efremova et al., 2020).

Относительно недавно, был обнаружен другой процесс – «врайтининг» (обеление), при котором происходит обратная конверсия бежевых в белые адипоциты (Altshuler-Keylin et al., 2016). Оказалось, что термогенный фенотип бежевых адипоцитов нестабилен и требует постоянной стимуляции, например холодом. В экспериментах на мышах было показано, что постоянный холодовой

стресс стимулировал образование $UCP1^+$ бежевых адипоцитов, но после устранения холодового стресса эти бежевые адипоциты обратно «превратились» в белые адипоциты (Rosenwald et al., 2013). Считается, что «врайтининг» может происходить при таких физиологических условиях, как старение и ожирение, что указывает на положительную роль несократительного термогенеза для улучшения общего состояния здоровья (Schosserer et al., 2018; Zoico et al., 2019; Graja et al., 2019).

1.3.3 Онтогенетические аспекты сократительного и несократительного термогенеза

Первичная функция БуЖТ заключается в защите новорожденных детей от гипотермии, особенно в первые часы и дни жизни, так как новорожденные сразу после рождения сталкиваются со средой, в которой температура как минимум на 10°C ниже, чем внутриутробная среда, что приводит к значительной потере тепла за счет испарения (Singer et al., 2021). У плода отложение БуЖТ и БеЖТ происходит в течение последней трети беременности. На поздних сроках беременности, по мере увеличения жировой массы плода, происходит сопутствующее увеличение гормональных рецепторов, что с развитием симпатической нервной системы обеспечивает достижение повышенной концентрации UCP1 при рождении (Symonds, Stephenson, 1999). Доля БуЖТ у новорожденных младенцев составляет примерно 5-8% от всей массы тела и располагается вдоль верхней половины позвоночника и по направлению к плечам, в основном окружая межлопаточную область (Enerback et al., 2009; Lidell et al., 2019; Scheele et al., 2020). Большое количество БуЖТ помогает защищать организм от гипотермии в течение 3-4 недель, до развития мышечной ткани (Bienboire-Frosini et al., 2023). В ответ на холодовой стресс, возникающий во время и после рождения, несократительный термогенез быстро активируется в результате увеличения секреции ряда эндокринных стимулирующих факторов (Symonds et al., 1999). После рождения концентрации каждого из этих факторов в плазме быстро снижаются (Symonds et al., 2003).

По мере взросления БуЖТ регрессирует, и максимальная емкость от несократительного термогенеза становится обратно пропорциональна массе, при этом отмечено, что у млекопитающих весом более 10 кг прогнозируемый тепловой вклад БуЖТ практически отсутствует (Heldmaier et al., 1971; Oelkrug et al., 2015). Было обнаружено, что у взрослых людей при холодовом стрессе тепловой вклад БуЖТ составляет около 5% (van Marken et al., 2011; Muzik et al., 2013). Основной вклад в теплообразование у взрослых людей вносит сократительный термогенез скелетных мышц (Wijers, 2008; van Marken et al., 2011) (Рисунок 3). Показано, что во время умеренного холодового воздействия (+7,5˚C) у взрослых мужчин сократительный термогенез повысил скорость метаболизма в состоянии покоя на 1,8 раз, который поддерживался в течение 24 часов (Haman et al., 2016).

Адипогенез	Термогенез у новорожденных		Термогенез у взрослых		
	Термогенная ткань	Функция	Термогенная ткань	Функция	Дополнительная функция
14-16 неделя Жировые дольки 23-29 неделя Жировая ткань Белая жировая ткань Бурая жировая ткань	1. Бурая жировая ткань	Несократительный термогенез	1. Скелетные мышцы	Сократительный термогенез	"Мягкое разобщение"
	2. Белая жировая ткань	Термоизоляция Накопление энергии	2. Белая жировая ткань	Термоизоляция Накопление энергии	Браунинг
	3. Скелетные мышцы	Сократительный термогенез	3. Бурая жировая ткань	Несократительный термогенез	—

Рисунок 3 – Развитие жировой ткани у плода человека (адипогенез) и вклад термогенных тканей в общую терморегуляцию в зависимости от возраста

Примечание: примерно с 14 недели беременности можно обнаружить примитивные жировые дольки, которые продолжают развиваться и объединяться с мезенхимальными клетками до 23 недели, а затем стабилизируются в жировую ткань плода с характеристиками белых и бурых адипоцитов.

1.4 Гормональная регуляция сократительного и несократительного термогенеза

Гормональная регуляция сократительного термогенеза

Сократительный термогенез главным образом происходит под воздействием внешнего раздражителя – холодного воздуха. Исследования показывают, что гормоны щитовидной железы, Т3 и Т4, могут влиять на сократительную способность мышц (Hartong et al., 1994; Weitzel et al., 2003; Irrcher et al., 2003; Zorzano et al., 2005; Solanes et al., 2005; Schiaffino, Reggiani, 2011; Salvatore et al., 2014). Считается, что Т3 является более активным гормоном, хотя щитовидная железа производит в основном Т4 (80%). Основная часть Т3 образуется вне щитовидной железы путем 5'-деиодирования внешнего кольца Т4 ферментами дейодиназа 1 (DIO1) и дейодиназа 2 (DIO2). В клетках-мишенях Т3 оказывает влияние на экспрессию генов, непосредственно взаимодействуя со специальными последовательностями ДНК, известными как элементы ответа тиреоидных гормонов (TRE) (Brent et al., 1992). В данное время были определены белки скелетных мышц, экспрессия которых транскрипционно регулируется Т3, но их роль в термогенезе до конца не установлена (Salvatore et al., 2014).

Гормональная регуляция несократительного термогенеза

Классический сигнальный путь регуляции несократительного термогенеза осуществляется через симпатическую нервную систему путем активации β3-адренергического рецептора (β3-AP) норадреналином, который высвобождается в ответ на холод. В настоящее время выявлены и другие гормоны (Т3, лептин и ирисин), которые оказывают как прямое, так и косвенное воздействие на термогенную функцию несократительного термогенеза.

Гормоны щитовидной железы регулируют метаболизм у взрослых людей (Oetting, 2007; Cheng et al., 2010; Brent, 2012), а их уровни коррелируют с массой тела и расходом энергии (Knudsen et al., 2005; Iwen et al., 2013). Повышение содержания уровней гормонов щитовидной железы в крови (например, из-за гипертиреоза) приводит к повышению основного обмена и повышению

температуры тела (Silva, 2003; Silva, 2006; Mullur et al., 2014). Молекулярная природа повышенного основного обмена пока не выяснена, хотя несколько исследований указывают на возможность того, что повышенный метаболизм обусловлен активацией БуЖТ через центрально опосредованный эффект (Lopez et al., 2010; Cannon et al., 2010; Alvarez-Crespo et al., 2016). Несколько исследований выявили, что прямое воздействие на несократительный термогенез может оказывать гормон Т3. В промоторном регионе гена *UCP1*, который кодирует термогенный разобщающий белок 1, обнаружено два функциональных элемента ответа TRE (Bianco et al., 1988; Rabelo et al., 1995; Ribeiro et al., 2001). Исследования показали, что стимуляция β3-АР вызывает повышение активности DIO2 (Silva et al., 1983; Bianco et al., 1988; Carvalho et al., 1991; Rabelo et al., 1995). В результате этого процесса повышается внутриклеточный уровень Т3 в бурых адипоцитах, затем Т3 проникает в ядро и взаимодействует с элементами TRE гена *UCP1*, повышая его экспрессию и активацию несократительного термогенеза (Carvalho et al., 1991; Rabelo et al., 1995; Ribeiro et al., 2001; Sentis et al., 2021; Ma et al., 2023; Petito et al., 2023).

Косвенное воздействие на процессы несократительного термогенеза оказывают такие гормоны, как лептин и ирисин. Лептин – это белковый гормон, который вырабатывается жировой тканью (Considine, 1996; Zhang et al., 1994; Kershaw et al., 2004; Conde et al., 2011; Zhang, 2017). Лептин проявляет свою биологическую активность путем связывания со своими рецепторами (LepR), расположенными по всей центральной нервной системе (Scott et al., 2009; Gautron et al., 2011). Основная функция лептина заключается в модулировании потребления пищи (Elmquist et al., 1999), регулирование массы тела и энергетического гомеостаза (Ahima et al., 1999). Однако лептин может оказывать влияние на периферию тела (вторичная функция лептина): воздействуя на терморегулирующие области гипоталамуса, лептин способствует симпатической активности БуЖТ, что повышает теплообразование несократительного термогенеза (Commins et al., 2000; Morrison et al., 2008; Zhang et al., 2011; Morrison et al., 2014; Münzberg et al., 2015).

Ирисин представляет собой короткоживущий миокин и вырабатывается путем протеолитического расщепления белка, содержащего домен фибронектина III типа (FNDC5), в ответ на активацию гамма-коактиватора 1 альфа-рецептора, активируемого пероксисомой-пролифератором (Boström et al., 2012). Ирисин вырабатывается при серийных сокращениях мышц (физические упражнения, дрожь) (Boström et al., 2012). С другой стороны, ирисин может вырабатываться адипоцитами (Boström et al., 2012; Lee et al., 2014). Роль ирисина в терморегуляции основывается на том, что во время сократительного термогенеза мышцы высвобождают ирисин в кровь (Boström et al., 2012). Этот циркулирующий ирисин оказывает регуляторное влияние на преобразование белых адипоцитов в бежевые адипоциты, которые отличаются повышенной экспрессией *UCP1* (Boström et al., 2012; Zhang et al., 2014; Xie et al., 2015). Кроме того, имеются сведения о том, что ирисин может быть ответственным за регуляцию липолиза в организме и активацию липолитических генов (*LIPE*, *ATGL* и *PLIN1*) (Vliora et al., 2022).

Таким образом, гормональная регуляция адаптивного термогенеза является сложной и многоуровневой системой, которая эффективно защищает организм от негативного воздействия низких температур воздуха и поддерживает энергетический баланс (Таблица 4).

Таблица 4 – Гормональные факторы регуляции адаптивного термогенеза

Гормоны	Механизмы регуляции	Влияние на термогенез
Т3, Т4	Регулируют сократительную функцию мышц и митохондриальный термогенез	Повышение активности сократительного термогенеза
Т3, Т4	Фермент DIO2 в бурых адипоцитах «превращает» Т4 в более активный Т3, далее этот гормон соединяется с ядерным комплексом TRE и повышает экспрессию *UCP1*	Повышение активности несократительного термогенеза
Лептин	Циркулирующий в крови лептин, воздействуя на терморегулирующие области гипоталамуса повышает активность БуЖТ через *UCP1*	Повышение активности несократительного термогенеза
Ирисин	Ирисин стимулирует браунинг белых в бежевые и бурые адипоциты	Повышение активности несократительного термогенеза

1.5 Генетический контроль процессов сократительного и несократительного термогенеза

TRPM8

Ген *TRPM8* кодирует белок - холодовой рецептор, представляющий собой катионный канал с транзиторным рецепторным потенциалом, относящийся к меластатиновому подсемейству 8 (TRPM8) (Tsavaler et al., 2001). TRPM8 является ионным каналом и обеспечивает поступление в клетку ионов Na^+ и Ca^{2+}, что приводит к деполяризации и генерации потенциала действия (Brauchi et al., 2004; Voets et al., 2004). Сигнал передается от первичных афферентов (типа С и А-дельта), что в итоге приводит к ощущению холода и холодовой боли (Brauchi et al., 2004; Voets et al., 2004). Он экспрессируется в сенсорных нейронах дорсальных корневых ганглиев и ганглиях тройничного нерва и является хорошо зарекомендовавшим себя датчиком умеренно низких температур (Bautista et al., 2007; Dhaka et al., 2007). TRPM8 также активируется химическими активаторами, известными как охлаждающие вещества, такими как ментол и ицилин (McKemy et al., 2002; Bandell et al., 2006).

TRPV1

Ген *TRPV1* кодирует белок, передающий транзиторный рецепторный потенциал ваниллоидного (TRPV) сигнального пути или ваниллоидный рецептор 1. TRPV1 участвует в передаче и модуляции боли (ноцицепции), а также в интеграции различных болевых стимулов, термосенсорике и энергетическом гомеостазе (Huang et al., 2002; Cui, 2006). TRPV1 располагается на первичных афферентных нейронах по всему организму и может активироваться под воздействием разнообразных внешних и внутренних физических и химических раздражителей (Caterina et al., 1997; Holzer et al., 2004). Исследования показали, что TRPV1 также экспрессируется в белой и бурой жировой ткани (Bishnoi et al., 2013; Kida et al., 2016). Однако более высокая его концентрация была выявлена в дифференцированных бурых адипоцитах (Kida et al., 2016). Исследования показали, что у людей капсиноиды активируют TRPV1 в желудочно-кишечном

тракте и через вентромедиальное гипоталамическое ядро в центральной нервной системе способствуют экспрессии маркера PRDM16. Это приводит к образованию бежевых адипоцитов и их термогенезу, что увеличивает расход энергии (Kajimura et al., 2015; Ohyama et al., 2016; Saito et al., 2020).

LEP, LEPR

Ген *LEP* кодирует лептин, а ген *LEPR* отвечает за синтез лептиновых рецепторов LepR (Green et al., 1995). В нескольких исследованиях была показана роль лептина в адаптивном термогенезе (Trayhurn et al., 1977; Rezai-Zadeh et al., 2013; Cakir et al., 2019; Velickovic et al., 2023). При воздействии холода мыши линии *ob/ob*, которые имеют дефицит лептина из-за мутации в гене *LEP*, не способны вырабатывать достаточно тепла для поддержания температуры своего тела и умирают в течение нескольких часов при температуре +4°C (Joosten et al., 1974; Trayhurn et al., 1977). Позже выяснилось, что введение экзогенного лептина мышам *ob/ob* способствовало нормализации температуры тела и улучшению выживаемости этих мышей в условиях холода (Halaas et al., 1995; Campfield et al., 1995; Harris et al., 1998). Дальнейшие исследования показали, что лептин способен регулировать экспрессию гена *UCP1* в БуЖТ, увеличивая синтез норадреналина (Collins et al., 1996; Scarpace et al., 1997; Harris et al., 1998; Commins et al., 1999). В целом было обнаружено, что дефицит лептина приводит к сниженной экспрессии ключевых термогенных медиаторов, таких как *UCP1*, *PPARγ* и его коактиватор PGC-1α, что свидетельствует о нарушенной способности к UCP1-зависимому термогенезу (Klingenspor 2003; Farmer, 2005). Недавние результаты исследований показали, что лептин необходим для поддержания браунинга белых адипоцитов, что указывает его потенциальную роль в адипогенезе (Velickovic et al., 2023).

BDNF

Ген *BDNF* кодирует белок – нейротрофический фактор мозга (НФМ), состоящий из 274 аминокислот (Jones et al., 1990; Maisonpierre et al., 1991). Данный белок в основном действует на несколько нейронов в центральной и периферической нервной системе, помогая поддерживать выживание

существующих нейронов, а также стимулировать рост и дифференциацию новых нейронов и синапсов (Acheson et al., 1995; Huang et al., 2001). В настоящее время имеются четкие доказательства роли НФМ и его рецепторов (TrkB, p75NTR) в регуляции массы тела и энергии (Bibel et al., 2000; Gray et al., 2007; Kaplan et al., 2007; Han et al., 2008; Mou et al., 2015; Han, 2016; Sonoyamaya et al., 2020), которые вовлечены в потребление и расход энергии как в центральной нервной системе (ЦНС), так и в периферических метаболических органах (Rios et al., 2013; Xu et al., 2016). Кроме того, нейроны НФМ в паравентрикулярном ядре гипоталамуса полисинаптически проецируются на БуЖТ, и при воздействии холода именно в паравентрикулярном ядре повышается экспрессия *BDNF* (An et al., 2013), что доказывает участие этого белка в термогенезе.

PTGS2

Ген *PTGS2* (*COX2*) кодирует фермент простагландин-эндопероксидсинтаза 2 (циклооксигеназа-2, ЦОГ-2) (Kosaka et al., 1994; Tay et al., 1994). ЦОГ-2 является ферментом, который ограничивает скорость превращения арахидоновой кислоты в простагландины (Smith, 1992). Существует четыре основных биоактивных простагландинов, которые являются производными сигнального пути ЦОГ-2: PGE2, простациклин (PGI2), PGD2 и PGF2α. Эти простагландины продуцируются повсеместно и действуют как аутокринные и паракринные медиаторы липидов для поддержания местного гомеостаза в организме. В нескольких исследованиях было обнаружено, что ЦОГ-2-опосредованные простагландины участвуют в регуляции браунинга и активации бежевых жировых клеток у мышей (Madsen et al., 2010; Vegiopoulos et al., 2010). Возможный молекулярный механизм этого процесса заключается в воздействии PGE2 на дифференцировку преадипоцитов в сторону фенотипа бурых/бежевых адипоцитов с помощью повышения экспрессии маркера браунинга PRDM16 (Vegiopoulos et al., 2010; García-Alonso et al., 2013; García-Alonso et al., 2016). Поскольку, термогенные реакции на охлаждение организма идентичны механизмам, которые повышают температуру тела во время лихорадки (вазоконстрикция, сократительный и несократительный термогенез) (Foster et al., 2015). Джошем

Фостером была выдвинута гипотеза о том, что PGE2 также может участвовать в терморегуляции при холодовом воздействии на организм (Foster et al., 2015). В пользу этой гипотезы свидетельствуют данные, полученные в экспериментах на лабораторных животных и при клинических испытаниях лекарственных препаратов на человеке, показывающие, что при лекарственном ингибировании ЦОГ-2 может возникать гипотермия (Satinoff, 1978; Ayoub et al., 2004; den Hertog et al., 2009).

PPARGC1α

Ген *PPARGC1α* кодирует белок, активируемый пролифератором пероксисом рецептор гамма-коактиватор 1-альфа (PGC-1α). Белок PGC-1α в основном экспрессируется в печени, но также в БуЖТ, почках, сердечной и скелетной мышцах (Corrales et al., 2018). Основной физиологической функцией PGC-1α является регуляция митохондриального биогенеза (Gerhart-Hines et al., 2007; Scarpulla, 2011; Ma et al., 2018; Chaudhuri et al., 2021), ангиогенеза (Chinsomboon et al., 2009) и трансформация мышечных волокон в сторону их большей кислородной емкости (Yan et al., 2011). На мышах было показано, что экспрессия мРНК PGC-1 резко повышается при воздействии холода в буром жире и в скелетных мышцах, также было обнаружено, что PGC-1 увеличивает транскрипционную активность рецептора тиреоидных гормонов на промоторе гена *UCP1* (Puigserver et al., 1998). Последующие исследования показали, что PGC-1α является главным регулятором экспрессии *UCP1* в БуЖТ (Sacks et al., 2009). Кроме того, PGC-1α напрямую контролирует экспрессию предшественника ирисина в скелетных мышцах и в БеЖТ (Boström et al., 2012).

FNDC5

Ген *FNDC5* кодирует белок FNDC5, который активируется мышечной нагрузкой и подвергается посттрансляционной обработке для образования ирисина (Boström et al., 2012). Хотя ирисин в первую очередь известен как миокин, он также может продуцироваться из адипоцитов (Roca-Rivada et al., 2013; Moreno-Navarrete et al., 2013). Роль ирисина в терморегуляции основывается на

том, что во время сократительного термогенеза мышцы вырабатывают ирисин, который может усиливать термогенез за счет браунинга (Boström et al., 2012; Lee et al., 2014; Zhang et al., 2014; Zhang et al., 2016).

CIDEA

Ген *CIDEA* кодирует белок липидтрансфераза CIDEA (активатор клеточной смерти белка А). Данный белок принадлежит к семейству эффекторов, подобных фактору фрагментации ДНК α, вызывающему гибель клеток (CIDE) (Inohara et al., 1998). Основная функция этих белков - участие в хранении липидов, образовании липидных капель и липолизе (Puri et al., 2007; Puri et al., 2008). У мышей высокожировая диета привела к повышенной экспрессии *CIDEA* в печени, что повлекло накопление липидов в печени (Zhou et al., 2012; Chen et al., 2023). У человека белок липидтрансфераза CIDEA высоко экспрессируется в БеЖТ и уровни его мРНК обратно пропорциональны нарушениям, характерным для метаболического синдрома: абдоминальное ожирение, увеличенные жировые клетки, инсулинорезистентность и повышенный базальный липолиз (Nordstrom et al., 2005). В исследовании *in vitro* на культурах белых адипоцитов человека было показано, что 2-кратное увеличение экспрессии *CIDEA* коррелирует с 55-кратным увеличением экспрессии *UCP1*, и было обнаружено, что *CIDEA* приводит к браунингу адипоцитов человека посредством транскрипционной регуляции *UCP1* (Jash et al., 2019).

UCP1-6

Митохондриальные разобщающие белки (UCPs) представляют собой трансмембранные белки, которые принадлежат к семейству митохондриальных переносчиков анионов (SLC25), т.е. опосредуют специфический обмен метаболитами между клеточной цитоплазмой и митохондриальным матриксом и, таким образом, обеспечивают активацию основных биохимических путей (Klingenberg, 1999). UCPs имеют шесть изоформ, от UCP1 до UCP6, которые присутствуют в различных тканях (Ricquier et al., 2000; Echtay et al., 2007). UCPs

играют центральную роль в регуляции потенциала митохондриальной мембраны (Arsenijevic et al., 2000; Ricquier et al., 2000; Liu et al., 2006).

Основной изоформой является белок UCP1, который кодируется геном *UCP1*, функцией которого является регуляция несократительного термогенеза с помощью разобщения протонного градиента в митохондриях, облегчая повторный вход протонов в митохондриальный матрикс, что обеспечивает быстрое окисление бурых адипоцитов с выделением тепла (Garlid et al., 1996; Cannon et al., 2004). Было отмечено, что БуЖТ совместно с UCP1 оказывает влияние на регуляцию температуры тела в течение всей жизни человека, с потенциальным эффектом на выживаемость как детей, так и взрослых, и на эволюционную приспособленность (Hancock, 2011). Мыши, нокаутные по *UCP1*, показывали повышенную чувствительность к холоду и повышение массы тела со временем (Enerback et al., 1997, Kontani et al., 2005). Гиперэкспрессия *UCP1* приводила к увеличению скорости метаболизма (Li et al., 2000).

Ген *UCP2* (*SLC25A8*) кодирует разобщающий белок 2 (Vidal-Puig et al., 1997), который представляет собой белок-носитель анионов внутренней мембраны митохондрий. UCP2 экспрессируется во многих органах и тканях организма, таких как белая и бурая жировая ткань (Gimeno et al., 1997; Samec et al., 1998; Chan et al., 2001), кожа (Mori et al., 2008), мозг (Ji et al., 2017), печень (Iannucci et al., 2016) и почки (Souza et al., 2015). Транскрипция гена *UCP2* может регулироваться жирными кислотами. Жирные кислоты усиливают экспрессию *UCP2* посредством рецепторов, активируемых пероксисомальными пролифераторами (Reilly, Thompson, 2000), в адипоцитах (Rieusset et al., 1999) и в гиппокампе (Chuang et al., 2000). В настоящее время физиологическая функция данного белка не известна. Однако было высказано предположение, что UCP2 играет роль в метаболизме липидов, в митохондриальной биоэнергетике, окислительном стрессе, апоптозе и даже канцерогенезе (Adams, 2000).

Ген *UCP3* (*SLC25A9*) кодирует разобщающий белок 3 (Boss et al., 1997; Vidal-Puig et al., 1997; Solanes et al., 1997). Ген *UCP3* экспрессируется в основном в скелетных мышцах и в сердце (Boss et al., 1997; Liebig et al., 2004). Показано,

что экспрессия *UCP3* может повышаться при холодовом стрессе (Hilse et al., 2016). На основании гомологии UCP3 с UCP1 было высказано предположение, что данный белок может участвовать в выделении тепла с помощью разобщения дыхательной цепи, однако UCP3 не продемонстрировал никакого термогенного ответа (Boss et al., 1997). Позже был описан другой тип разобщения, «мягкое разобщение», которое может происходить при участии UCP3, и заключается в небольшом снижении мембранного потенциала митохондрий, что позволяет снизить генерацию активных форм кислорода (АФК) в ущерб синтезу АТФ (Skulachev, 1998; Skulachev, 1999). Позже данные, полученные на клеточных линиях *in vitro* и на модельных животных, подтвердили участие UCP3 в «мягком разобщении» (Vidal-Puig et al., 2000; Gong et al., 2000; Echtay et al., 2002; Zackova et al., 2003). Последующие исследования на мышах представили косвенные доказательства термогенной способности UCP3 (Shabalina et al., 2010; Riley et al., 2016), так, у нокаутных мышей по гену $UCP1^{-/-}$ потеря термогенеза в бурых адипоцитах была компенсирована сократительным термогенезом в мышцах, которое сопровождалось гиперэкспрессией UCP3 (Shabalina et al., 2010). В другом исследовании у мышей с двойным нокаутом по генам $UCP1^{-/-}$ и $UCP3^{-/-}$ была обнаружена повышенная чувствительность к холоду по сравнению с мышами $UCP1^{-/-}$ (Riley et al., 2016). У птиц отсутствует БуЖТ и *UCP1*, но имеется гомолог UCP3 – avUCP, который на 70% идентичен последовательности UCP3 млекопитающих и встречается только в скелетных мышцах птиц (Raimbault et al., 2001 , Vianna et al., 2001). Исследования показали, что UCP3 и avUCP имеют схожую гомологию. Протонная проводимость avUCP может быть активирована супероксидом, подобно UCP3 (Talbot et al., 2003). Его мРНК и индуцируемая супероксидом протонная проводимость активируются при погружении пингвинов в холодную воду (Talbot et al., 2004). Было показано, что уровень мРНК avUCP увеличивается при воздействии холода у колибри, утят и кур (Raimbault et al., 2001; Vianna et al., 2001; Toyomizu et al., 2002). Эти наблюдения согласуются с основной ролью avUCP в термогенезе у птиц (Raimbault et al., 2001; Vianna et al., 2001). По аналогии с avUCP мы можем предположить, что у млекопитающих

UCP3-зависимое «мягкое разобщение» в скелетных мышцах может приводить к выделению тепла и участвовать в сократительном термогенезе.

Ген *UCP4* (*SLC25A27;* 6p11.2-q12) кодирует разобщающий белок 4 и экспрессируется исключительно в тканях мозга человека (Mao et al., 1999). UCP4 облегчает транспорт протонов через внутреннюю митохондриальную мембрану, но механизм транспорта еще не установлен (Hoang et al., 2015). Ген *UCP5* (*BMCP1*, *SLC25A14*) находится на Xq24, кодирует разобщающий белок 5, или мозговой митохондриальный белок-переносчик-1 (BMCP1) (Sanchis et al., 1998). UCP5 экспрессируется преимущественно в мозге, но короткая форма UCP5 со вставкой была обнаружена в скелетных мышцах человека (Yang et al., 2002; Ramsden et al., 2012). Физиологическая функция UCP5 еще полностью не установлена, но несколько исследований показали, что UCP5 может переносить неорганические анионы, различные дикарбоксилаты и хлориды (Hoang et al., 2012; Hoang et al., 2015; Gorgoglione et al., 2019). Ген *UCP6* (*SLC25A30*) кодирует митохондриальный белок-переносчик почек 1, который экспрессируется в основном в митохондриях почек (Haguenauer et al., 2005). Физиологическая функция UCP6 еще полностью не установлена, но выявлено, что он способен транспортировать сульфаты, сульфиты, тиосульфаты и фосфаты и, в меньшей степени, различные дикарбоксилаты (малонат, малат и цитрамалат) (Gorgoglione et al., 2019).

Таким образом, у человека обнаружены 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*) (Таблица 5). Данные гены обеспечивают контроль регуляции термогенеза, помогая поддерживать температурный гомеостаз при воздействии низких температур воздуха.

Таблица 5 – Гены, потенциально учавствующие в контроле процессов адаптивного термогенеза

№	Гены	Продукт гена	Функция	Механизм участия в процессах термогенеза
1	2	3	4	5
1	*TRPM8*	Кодирует белок – рецептор холода и ментола	Канал TRPM8 является основным молекулярным преобразователем холодовой соматосенсорики у людей	Воспринимает понижение температуры воздуха
2	*TRPV1*	Кодирует белок – транзиторный рецепторный потенциал катионного канала подсемейства V1	Данный белок представляет собой неселективный катионный канал и активируется при повышении температуры >42°C	TRPV1 может ингибировать TRPM8 и уменьшать ощущение «прохлады»
3	*LEP*	Кодирует белок – лептин	В нейронах гипоталамуса лептин посредством своего рецептора LEPR регулирует массу жировой ткани, аппетит и использование энергии	Участие в гипоталамических путях лептиновой регуляции несократительного термогенеза
4	*LEPR*	Кодирует белок – рецептор гормона лептина		
5	*BDNF*	Кодирует белок – нейротрофический фактор мозга	Играют важную роль в стимулировании и развитии нейронов. Основной регулятор синаптической передачи и пластичности в синапсах	Участвует в гипоталамических путях лептиновой регуляции несократительного термогенеза
6	*PTGS2*	Кодирует фермент – циклооксигеназа	Отвечает за биосинтез простаноидов, участвующих в воспалении, лихорадке и митогенезе	Участие в регуляции адаптивного термогенеза
7	*PPARGC1α*	Кодирует белок – рецептор, активируемый пролифератором пероксисом, гамма-коактиватор	Является транскрипционным коактиватором, который регулирует гены, участвующие в энергетическом метаболизме	Участие в регуляции синтеза ирисина
8	*FNDC5*	Кодирует белок – домен фибронектина 5 типа III	Является предшественником гормона ирисина и может участвовать в развитии бурого жира	Участие в дифференциации белых адипоцитов в бурые адипоциты
9	*CIDEA*	Кодирует белок – липидтрансфераза CIDEA	Способствует накоплению липидов и в липолизе БуЖТ	
10	*UCP1*	Кодирует разобщающий белок 1	Участвует в разобщении митохондриального дыхания в бурых адипоцитах	Участвует в несократительном термогенезе
11	*UCP2*	Кодирует разобщающий белок 2	Мембранный транспорт	Возможно, участвует в регуляции несократительного термогенеза
12	*UCP3*	Кодирует разобщающий белок 3	Данный белок, возможно, участвует в разобщении сократительного термогенеза	Возможно, участвует в сократительном термогенезе
13	*UCP4 (SLC25A27)*	Кодирует разобщающий белок 4	Мембранный транспорт	НД
14	*UCP5 (SLC25A14)*	Кодирует разобщающий белок 5	Транспортирует неорганические анионы и дикарбоксилаты	НД
15	*UCP6 (SLC25A30)*	Кодирует разобщающий белок 6	Транспортирует неорганические анионы и дикарбоксилаты	НД

Примечание: НД – нет данных.

В результате анализа исследований, посвященных регуляции и контролю адаптивного термогенеза нами были определены потенциальные сигнальные пути сократительного и несократительного термогенеза (Рисунок 3). Эти пути включают взаимодействие гормонов щитовидной железы, лептина и ирисина с генами терморецепторов (*TRPM8* и *TRPV1*), простагландин-эндопероксидсинтазы 2 (*PTGS2*), разобщающих белков (*UCP1*, *UCP2*, *UCP3*, *UCP4*, *UCP5* и *UCP6*), лептина и его рецептора (*LEP* и *LEPR*), ирисина (*FNDC5*), нейротрофического фактора мозга (*BDNF*), белка, активируемого пролифератором пероксисом рецептор гамма-коактиватор 1-альфа (*PPARGC1α*), липидтрансферазы CIDEA (*CIDEA*).

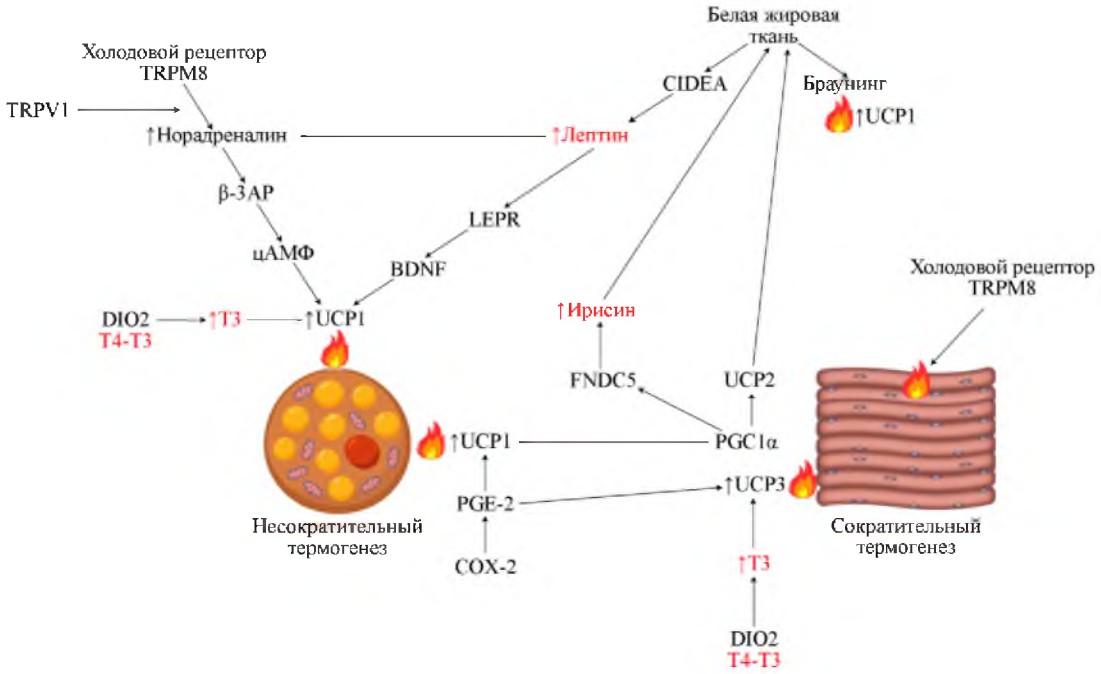


Рисунок 4 – Потенциальные сигнальные пути сократительного и несократительного термогенеза

Примечание: Несократительный термогенез происходит в бурых адипоцитах; Сократительный термогенез происходит в миоцитах скелетных мышц; Красным отмечены исследуемые гормоны в настоящей работе; Значок «огонь» означает активный процесс термогенеза; ↑ – повышение уровней гормонов или экспрессии белков; T4-T3 – процесс дейодинирования T4 в T3 с помощью фермента DIO2.

1.6 Климатогеографические условия Якутии

Республика Саха (Якутия) – крупнейший регион России, расположенный в северо-восточной части Евразии. Её общая площадь составляет 3,1 млн. км^2, территория Якутии включает разнообразные природные зоны (арктические пустыни, тундры, таёжные леса, степи и горные сооружения). Большую часть республики занимают горы и плоскогорья, на которые приходится более двух третей её поверхности, и лишь одна треть приходится на низменности. Почти вся континентальная территория представляет собой зону сплошной многолетней мерзлоты, и лишь на крайнем юго-западе она переходит в зону её прерывистого распространения. Уникальность климатических условий Якутии заключается в экстремально низких температурах воздуха в зимний период, что делает республику одним из самых холодных мест для проживания человека в Северном полушарии. Согласно Обручеву С.В. и Салищеву К.А. в 1926 г. была зафиксирована температура воздуха -71,2°С, но из-за отсутствия документальных подтверждений подлинности замеров эта температура официально не признана. Официально зафиксированные рекорды по абсолютному минимуму температуры воздуха были отмечены на метеостанциях Верхоянск (-67,8°С в 1892 г.) и Оймякон (-67,7°С в 1933 г.) (Иванова, 2006). В СНиП 23-01-99 «Строительная климатология» с учётом изменений (Постановление Госстроя России от 24 декабря 2002 года № 164) с 1 января 2003 года абсолютный минимум температур для Верхоянска и Оймякона принят одинаковым и равным -68°С.

Экстремально низкие зимние температуры в Якутии объясняются влиянием трёх факторов (Гаврилова, 1973). Первый фактор – это географическое положение региона: Якутия расположена в высоких широтах, что обуславливает неравномерное освещение солнечными лучами в течение года. Второй фактор – это рельеф местности, состоящий из открытых равнинных понижений, окаймлённых горными системами, что способствует застаиванию холодного воздуха зимой. Третий фактор – это влияние общей циркуляции атмосферы, где зимой наблюдается активный процесс образования антициклонов, а летом возрастание количества циклонов.

Большая часть территории Якутии находится в умеренном климатическом поясе, и около 40% (593,9 тыс. км^2) находятся в арктическом и субарктическом климатических поясах (Алисов и др., 1974; Некрасов, 1984). На арктических территориях климат характеризуется влиянием арктических воздушных масс с круглогодичными отрицательными температурами воздуха, скудными осадками, сильными ветрами и полярными ночами (Бакланов и др., 2015). Уже в первой половине сентября приходит климатическая зима, которая заканчивается только в середине июня. Круглый год возможны заморозки и морозы, но каждое лето случаются короткие, но жаркие периоды с температурой более +25˚С (Гаврилова, 1973).

В умеренном климатическом поясе (Центральная и Южная Якутия) климат характеризуется как суровый, резко континентальный, проявляющийся в больших годовых колебаниях температуры и недостаточном количестве выпадающих осадков (Гаврилова, 1973). В этом регионе холодный период длится от шести до девяти месяцев (октябрь-апрель). Похолодание начинается с короткой осени (сентябрь), когда с арктических регионов на территорию Якутии вторгаются холодные воздушные массы и в октябре уже устанавливается зимний режим (Гаврилова, 1973). Наиболее характерным процессом зимнего периода является активный антициклогенез в северо-восточной Якутии (над бассейном рек Индигирки и Колымы), антициклоны также приходят извне (Казурова, 1961). В результате активного антициклогенеза над Центральной и Южной Якутией устанавливается область повышенного давления (якутский отрог Сибирского антициклона), что способствует выхолаживанию воздуха и его застою, и температура падает ниже -50˚С (Гаврилова, 1973). Такая погода иногда может нарушаться прохождением циклонов с незначительными осадками (от 10 до 30% годовых осадков), пришедшими с Атлантической ветвью арктического и полярного фронтов (Мишанина, 1961). Летом из-за большого притока солнечного тепла и теплого воздуха с юга на территории Якутии устанавливается пониженное давление, с увеличением циклонической деятельности и выпадением осадков (от 70% до 90% годовых осадков) (Гаврилова, 1973).

1.7 Якуты

Якуты являются одним из коренных народов Республики Саха (Якутия). По данным Всероссийской переписи населения, проведённой в 2021 году, в Якутии проживает около 469,0 тыс. якутов (самоназвание «саха»). Якутский язык (якут. *саха тыла*), относится к тюркской группе алтайской языковой семьи. Согласно общепринятому в научной среде мнению, якуты сформировались в течение длительного периода путем смешения тюркоязычных скотоводческих племен (предположительно прибайкальских курыкан), переселившихся с юга на среднюю Лену, с местными племенами (Окладников, 1959; Федорова, 2015; Федорова, 2022). Однако до сих пор существуют значительные разногласия по поводу времени миграции предков якутов на территорию Якутии с южных регионов. Тем не менее, большинство исследователей сходятся во мнении о том, что миграция происходила в несколько волн.

Г.В. Ксенофонтов предполагал, что первая волна переселения началась в I веке нашей эры и охватила территории бассейна реки Вилюй, вторая волна произошла в VI-VII веках на средней Лене и Вилюе, а третья – в XI-XII веках (Ксенофонтов, 1992а, б). С другой стороны, А.П. Окладников выделял две волны: первая датируется ранним железным веком (X-XI вв.), а вторая – периодом средневековья (XV-XVI вв.) (Окладников, 1955). Более поздние исследователи предполагают, что предки якутов начали переселяться на территорию современной Якутии начиная с XIII в. (Гоголев, 1993) или, по версии других авторов, двумя волнами - с III-IV вв. нашей эры хунно-сяньбийские группы и в V-VI вв. тюркоязычные племена (Алексеев, 1996; Адамов, Алексеев, Федорова, 2024).

Молекулярно-генетические исследования, основанные на анализе Y-хромосомы, также разнятся в вопросе о времени миграции якутов. По оценкам одних учёных, предки якутов заселили Якутию примерно 4,45±1,96 тысячи лет назад (Харьков и др., 2008). Однако другие исследователи считают, что это произошло гораздо позже, примерно 880±440 лет назад (Pakendorf et al., 2006). Последующее исследование выявило, что существовало несколько экспансий

специфичной для якутской N3-ветви Y-хромосомы (Fedorova et al., 2013). Начало первого такого периода было приблизительно оценено в 1600-1700 лет назад, а затем последовала вторичная экспансия примерно 900 лет назад (Fedorova et al., 2013). Эти генетические данные хорошо согласуются с лингвистическими и историческими свидетельствами о происхождении якутов (Fedorova et al., 2013; Федорова, Хуснутдинова, 2022). Время первой экспансии совпадает с периодом расцвета тюркских племен курыкан в Байкальском регионе в VI-X веках нашей эры. Вторая экспансия могла произойти во время миграции предков якутов в среднее течение реки Лены в XI-XIII веках нашей эры (Окладников, 1955; Константинов, 1975; Алексеев, 1996; Левин, 2013).

Территория Центральноякутской равнины характеризуется неоднородностью ландшафта из-за постоянных термокарстовых процессов. При оттаивании многолетнемерзлых пород, оставшихся после оледенений кайнозойской эры, образуется проседание грунта (термокарстовая котловина) с высвобождением воды на поверхность почвы и образуется термокарстовое озеро (Босиков, 1991; Десяткин, 2008). В результате формируется уникальная экосистема, известная как *алаас* (якут.), она представляет собой чередование биомов, которые сменяют друг друга: от озёрного к болотному, затем к луговому и, наконец, к остепнённому (Босиков, 1991; Данилова и др., 2013). Принято считать, что зарождению скотоводческой культуры якутов на территории Центральноякутской равнины, в междуречьях рек Алдан – Лена – Вилюй, способствовало наличие *алаасов* (якут.) лугового и степного типа, где можно заниматься выпасом скота. Эта культура имела характерные отличительные черты (Аверенский, 2007). Во-первых, это «северный тип» скотоводства и коневодства (длительная оседлая зимовка и сезонные перекочевки в период весна-лето-осень), сочетавшийся с охотничье-рыболовческим комплексом. Во-вторых, расселение малыми или предельно малыми группами на обширной территории, из-за чего отсутствовали крупные поселения. В-третьих, особые формы социальной и потестарной организации, основанные на клановo-сословных и этнотерриториальных отношениях.

Основным занятием якутов с давних времен являлось разведение крупного рогатого скота (якут. *ынах*) и лошадей (якут. *сылгы*), в силу особенностей климата якуты вывели свои морозоустойчивые породы. Коневодство якутов базируется на круглогодичном пастбищном содержании лошадей, которые приобрели способность к тебеневанию, то есть могут разгребать копытами снег, разбивать ими наст и находить корм (Алексеев, 2007). Лошади служили главным средством передвижения и тягловой силой. В зимнее время крупный рогатый скот содержался в тёплом помещении – *хотоне* (якут.), а летом якуты заготавливали много сена для зимней кормежки скота. Рабочие волы также использовались как транспортные животные: на них ездили верхом (без седла) и запрягали в сани, которые использовались круглый год. Помимо этого, якуты разводили уникальную породу собак – якутскую лайку (якут. *саха ыта*), которые были незаменимыми помощниками как в качестве ездовых, так и охотничьих собак. Охота и рыболовство для якутов носили вспомогательный характер, и ею занимались, в основном, в скотоводческие межсезонья – весной и осенью (Аксянова, 2012).

Одним из древних и повсеместно распространенных типов жилищ якутов является *балаган* (якут.), который относится к типу стационарного каркасного жилища (Соколова, 1998), также имеется летнее стационарное или переносное коническое каркасное жилище *ураса* (якут.) и многоугольное (в основном четырехугольное), срубное помещение «*ампаар дьиэ*» (якут.), предназначенное в основном для хранения вещей и продуктов (Соколова, 1998). По данным историко-этнографических и археологических источников якутская дохристианская одежда изготавливалась из натуральных материалов (кожи, шкуры, меха) (Аксянова, 2012). Такая одежда приспособлена для экстремально холодного климата, что отражается как в крое одежды, так и в её оформлении. Зимнюю одежду шили из меха и шкур, крытых зипуном, а летнюю и осеннюю из выделанной шкуры – ровдуги (Заболоцкая, 2010). Нательной и легкой одежды как таковой не существовало, и примерно с рубежа XVIII-XIX вв., с приходом

русских, появляются мануфактурные ткани (даба, бумазея) и начинает распространяться нательная одежда (Аксянова, 2012).

Традиционная кухня якутов имеет некоторые общие черты с кухней бурятов, монголов, эвенков, эвенов. Одним из основных источников питания для якутов были различные молочные продукты (якут. *арыы*, *иэдьэгэй*, *сорат*, *быырпах*, *кумыс*, *чохон*, *хайах*, *тар*), которые могли обеспечить более 50% потребности в продуктах питания (Абрамов и др., 2006). Из мяса якуты традиционно употребляли жеребятину, говядину, оленину, диких животных и птиц. Из рыбы они отдавали предпочтение распространённым видам, таким как осётр, чир, омуль, муксун, пелядь, нельма, таймень, хариус, щука и карась, которых ловили в реках и озёрах с помощью сетей из конского волоса, ловушек, сачков и удочек. Якуты максимально использовали практически все субпродукты (язык, печень, потроха, кровь и другие) и некоторые виды мяса и рыбы употребляли в замороженном виде (строганина) (Петрова, 2018). В летнее время года якуты в своём рационе активно использовали растительные продукты, такие как чернобыльник, дикий хрен, эспарцет, дягиль, иван-чай, щавель, гусиный лук, лук-чеснок и мышиный горошек (Саввин, 2005; Николаев, 2009). Употребляли в пищу растёртую в муку сосновую заболонь (Николаев, 2009). В рацион питания входили некоторые ягоды в сыром или варёном виде (брусника, голубика, толокнянка, чёрная смородина, кислица, княженика, земляника, шиповник, шикша, морошка) (Саввин, 2005).

Таким образом, якуты смогли приспособиться к сложным природно-климатическим условиям Якутии, что определило характерные черты их культуры и образа жизни. В связи с этим, исследование генетико-биохимических аспектов адаптивного термогенеза в популяции якутов, традиционно проживающих в регионе с экстремально низкими температурами воздуха, представляет собой наиболее перспективный подход для выявления ключевых адаптивных признаков человека к холодному климату.

ГЛАВА 2. МАТЕРАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Настоящее исследование направлено на изучение генетико-биохимических аспектов процессов сократительного и несократительного термогенеза в популяции якутов, проживающих в экстремально холодном регионе Сибири. В соответствии с целью, исследование проводилось в два этапа:

I. Анализ уровней гормонов гипофизарно-тиреоидной оси, лептина и ирисина;

II. Поиск генов, наиболее причастных к процессам адаптивного термогенеза.

Первый этап исследования включал анализ уровней гормонов 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 исследования 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 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 ирисином;

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 (Таблица 6). 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 процентилю 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 6 – 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	ТТГ / 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	

Схематично дизайн исследования представлен на рисунке 5.

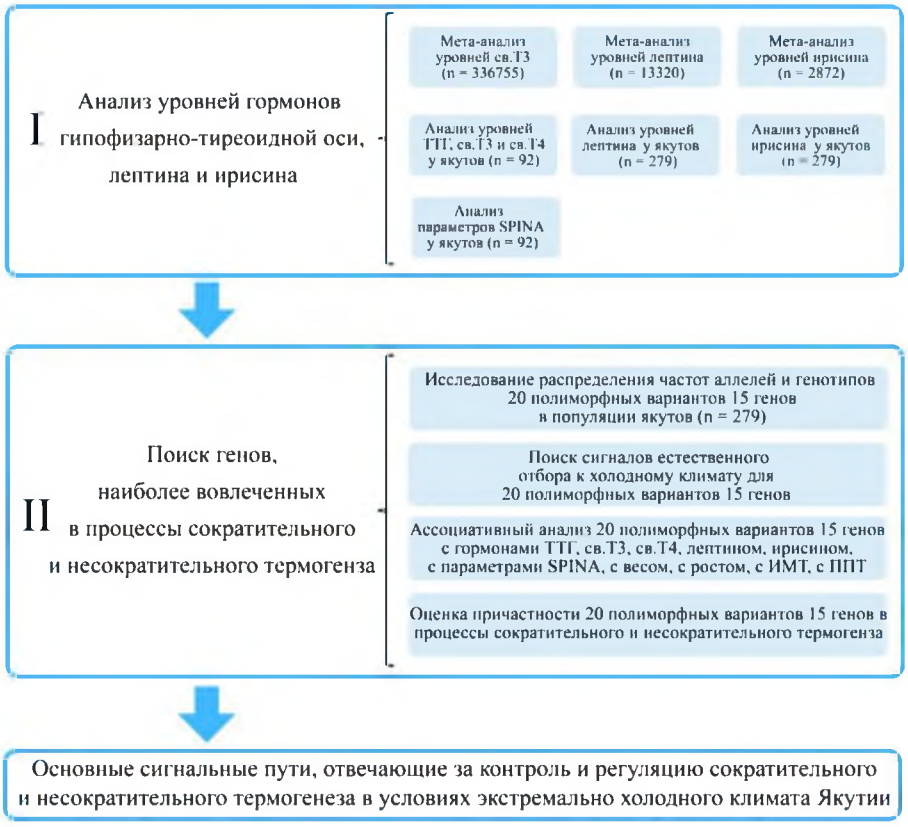


Рисунок 5 – Дизайн исследования

2.2 Материал исследования

Выборка участников исследования была сформирована на базе Научно-исследовательской лаборатории молекулярной биологии института естественных наук ФГАОУ ВО «Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова». Всего в исследование было включено 279 человек: 185 женщин (средний возраст 19 лет (19; 20)) и 94 мужчин (средний возраст 19 лет (19; 21)). Все участники самоидентифицировали себя как якуты и являлись уроженцами Республики Саха (Якутия). На момент исследования все участники постоянно проживали в г. Якутске, не имели жалоб на состояние здоровья и предоставили письменное информированное согласие на участие. Каждый участник прошел анкетирование, которое включало вопросы об их этнической принадлежности до трех поколений, пол, дату рождения.

У всех индивидов были взяты образцы периферической крови и были определены антропометрические параметры (масса тела в килограммах, рост в

сантиметрах). Для всех участников исследования были определены ИМТ и ППТ. ИМТ определили по формуле: масса (кг)/рост^2 (м). Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (1997) ИМТ интерпретировался следующим образом: ≤18,49 кг/м^2 – дефицит веса, 18,5-24,99 кг/м^2 – нормальный вес, ≥25 кг/м^2 – избыток / ожирение. ППТ (м^2) определяли по формуле Хейкока и соавт. (Haycock et al., 1978): 0,024265 × рост (см)^{0,3964} × масса тела (кг)^{0,5378}. Характеристика выборки представлена в таблице 7.

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).

Таблица 7 – Характеристики исследуемой выборки

Показатель	Женщины	Мужчины
Общая выборка		
Объем выборки, N	185	94
Возраст, лет	19 (19; 20)	19 (19; 21)
Вес, кг	55 (50; 60)	67 (60; 72,75)
Рост, см	161 (157; 165,5)	173 (170; 176)
ИМТ, кг/м^2	21,05 (19,33; 22,86)	22,47 (19,89; 24,27)
ППТ, м^2	1,57 (1,47; 1,65)	1,80 (1,67; 1,89)
Дефицит веса		
Объем выборки, n	25	11
Возраст, лет	19 (18; 19)	19 (18; 19,5)
Вес, кг	45 (43; 47)	51 (48,5; 52,5)
Рост, см	160 (156; 164)	170 (167,5; 175)
ИМТ, кг/м^2	17,47 (16,94; 18,03)	17,56 (16,83; 18,08)
ППТ, м^2	1,40 (1,36; 1,45)	1,56 (1,48; 1,57)
Нормальный вес		
Объем выборки, n	144	70
Возраст, лет	19 (19; 20)	19 (19; 22)
Вес, кг	57 (52; 63)	67 (62; 71)
Рост, см	164 (158; 170)	173 (170; 176)
ИМТ, кг/м^2	21,37 (19,92; 23,10)	22,42 (20,49; 23,63)
ППТ, м^2	1,61 (1,53; 1,72)	1,80 (1,71; 1,86)
Избыточный вес		
Объем выборки, n	16	13
Возраст, лет	20 (19; 23)	20,00 (19; 21)
Вес, кг	69 (66,75; 75)	173 (172; 175)
Рост, см	160 (160; 164)	80 (78; 84)
ИМТ, кг/м^2	26,27 (25,76; 29,30)	26,12 (25,40; 27,02)
ППТ, м^2	1,78 (1,73; 1,86)	1,98 (1,95; 2,07)

2.3 Методы исследования

2.3.1 Методы определения уровней гормонов гипофизарно-тиреоидной оси, лептина и ирисина в популяции якутов

Определение концентраций гормонов проводилось в научно-исследовательской лаборатории молекулярной биологии института естественных наук ФГАОУ ВО «Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова». Забор крови осуществлялся в утренние часы, натощак (не менее через 8 часов после приема пищи), используя пункцию локтевой вены при помощи одноразовых катетеров. Для определения концентрации гормонов использовался планшетный промыватель Delfia platewash (1296-026, PerkinElmer Inc., США).

Концентрацию гормонов гипофизарно-тиреоидной оси (ТТГ, св.Т3, св.Т4) в исследуемых образцах (n=91) определяли методом флуоресцентного иммуноанализа с временным разрешением в сыворотке крови согласно стандартным протоколам с использованием наборов фирм «Delfia hTSH Ultra», «Delfia Free Triiodothyronine» и «Delfia Free Thyroxine» (PerkinElmer Inc., Finland), соответственно. Концентрацию лептина в сыворотке крови и ирисина в плазме крови определяли всем участникам исследования (n=279) методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческой тест-системы «Leptin ELISA kit» (Diagnostics Biochem Canada Inc., Канада) и «Irisin ELISA BioVendor» (BioVendor – Laboratorni medicina A.S., Чехия) соответственно.

2.3.2 Критерии проведения мета-анализа уровней гормонов св.Т3, лептина и ирисина в зависимости от климатических зон проживания

Мета-анализ был проведен в соответствии с руководящими принципами PRISMA (http://www.prismastatement.org) (Page et al., 2021). Поиск публикаций был выполнен с помощью базы данных PubMed и Scopus (Таблица 8).

Таблица 8 – Критерии поиска публикаций для проведения мета-анализа уровней гормонов св.Т3, лептина и ирисина

Критерии поиска публикаций	св.Т3	Лептин	Ирисин
Дата поиска	13.01.23-27.03.23	18.11.19-26.01.20	23.04.23-21.06.23
Ключевые слова	Free triiodothyronine, FT3, seasonal variation, seasonal change	Leptin, leptin and body mass index, leptin and bmi, leptin and body mass index bmi	Irisin, irisin and climate, irisin and body mass index, irisin and bmi
Критерии включения	Исследования изучающие сезонные колебания уровней св.Т3 у эутериодных здоровых взрослых старше 18 лет. Сезонные изменения уровней св.Т3 должны были быть статистически значимыми (p<0,05)	Исследования, изучающие лептин в зависимости от ИМТ у здоровых взрослых старше 18 лет. Уровни лептина должны быть измерены с помощью ИФА или радиоиммунологический анализ (РИА). Единица измерения уровня лептина – нг/мл	Исследования должны были изучать ирисин у взрослых людей старше 18 лет. Уровни ирисина должны быть измерены с использованием коммерческой тест-системы «Irisin ELISA BioVendor» (Чехия)
Критерии исключения	Отсутствие достаточной информации об уровнях св.Т3. Исследования с участниками в возрасте меньше 18 лет. Дублирующие исследования	Отсутствие достаточной информации об уровнях лептина. Исследования с участниками в возрасте меньше 18 лет. Дублирующие исследования	Отсутствие достаточной информации об уровнях ирисина. Исследования с участниками в возрасте меньше 18 лет. Дублирующие исследования
Результаты поиска	В базах данных было обнаружено 921 публикаций. Исключено 352 как дублирующие, всего 569 исследований проверены по аннотациям и исключено 316	В базах данных было обнаружено 3827 публикаций. Исключено 254 исследований как дублирующие. Были рассмотрены аннотации 3608 статей и исключено 3411 исследований. Полные тексты статей проверены у 219 и исключено 197	В базах данных обнаружено 622 публикаций. Исключено 325 статей из-за несоотвествия критериям включения. Были рассмотрены 297 статей и это привело к исключению 292 статей
Включенные исследования в мета-анализ	В результате 10 публикаций были включены в окончательный анализ	В итоге в настоящий мета-анализ было включено 22 статьи	В итоге 6 публикаций были включены в окончательный анализ

Для мета-анализа уровней св.Т3 исследования, в соответствии с температурой атмосферного воздуха, были разделены на две группы: «холодная зима» и «теплая зима». В группу «холодная зима» были включены исследования, где зимой температура падала ниже 0°С, а в группу «теплая зима» вошли исследования, где зимой температура была выше 0°С. Для определения температуры воздуха использовались архивные данные о сводках погоды Time and Date AS (https://www.timeanddate.com).

Для мета-анализа уровней лептина и ирисина, в соответствии с приблизительной границей (40-45° северной широты) перехода от субтропической климатической зоны к умеренной климатической зоне, исследования были разделены на две группы: «Север» и «Юг».

Мета-анализ был выполнен с помощью программы RevMan 5.3 (Cochrane Collaboration). Гетерогенность исследований была оценена с помощью критерия Q на основе анализа χ^2 и статистического критерия I^2 (значение $p<0,10$ обозначало значимость). Если значение χ^2 было меньше 0,10, а I^2 превышало 50%, то мы считали, что присутствует существенная неоднородность, и для объединения данных применялась модель случайного эффекта. При сравнении подгрупп использовался обратный дисперсионный тест (средняя разница). Для оценки статистической значимости общих результатов использовался Z-критерий. Доверительный интервал составил 95%, и различия были признаны статистически значимыми при $p<0,05$. Для мета-анализа уровней гормонов св.Т3 в зависимости от климатических зон проживания была выбрана модель с рандомизированными эффектами.

2.3.3 Методы молекулярно-генетического анализа

Геномная ДНК выделена с помощью фенол-хлороформной экстракции (Mathew, 1984). Выделенную ДНК использовали для генотипирования 20 полиморфных вариантов 15 генов (*UCP1, UCP2, UCP3, UCP4, UCP5, UCP6, LEP, FNDC5, LEPR, PTGS2, TRPV1, BDNF, CIDEA, PPARGC1α, TRPM8*) с помощью ПЦР-ПДРФ-анализа. Амплификацию 20 полиморфных вариантов 15 генов

проводили методом ПЦР на программируемом термоциклере BioRad T100 Thermal Cycler (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) с использованием оригинальных последовательностей олигонуклеотидных праймеров. Оригинальные олигонуклеотидные праймеры были подобраны с использованием программы FastPCR (http://primerdigital.com/). Для амплификации использовали реакционную смесь объёмом 15 мкл, включающую в себя следующие компоненты: H_2O, бетаин, 0,8 мкл Taq-буфера с Mg^{2+} (700 mM Трис-HCl, pH 8,6, 166 mM $(NH_4)_2SO_4$, 25 mM $MgCl_2$), 1 мкл геномной ДНК, 0,5 мкл смеси дезоксинуклеотидов dNTP (dATP, dGTP, dCTP, dTTP по 0,250 мкМ каждого), 0,2 мкл (0,04 ед.) ДНК-полимеразы *Termus aquaticus* («Силекс», Россия) и локус-специфичные олигонуклеотидные праймеры. Детекция 20 полиморфизмов была проведена в стандартном режиме амплификации. Для каждой пары праймеров индивидуально подбирали необходимую температуру отжига и режим амплификации.

ПДРФ-анализ осуществлялся с ферментативной обработкой продуктов ПЦР эндонуклеазами рестрикции фирмы «СибЭнзим» (г. Новосибирск, Россия). Разделение продуктов гидролиза проводили в 3-5%-ном агарозном геле. В качестве электродного буфера использовался однократный раствор TAE (40 мМ трис (pH=7,6), 20 мМ ледяная уксусная кислота, 1 мМ ЭДТА). Для проведения гель-электрофореза использовалась как стандартная горизонтальная камера BioRad Mini-Sub Cell GT System (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) при напряжении в 120 В. В качестве маркера молекулярного веса использовали *pUC19/MspI* («Силекс», Россия) и *pUC19/Kzo9 I* («СибЭнзим», Россия). Визуализация электрофореграмм осуществлялась с помощью систем гель-видеодокументации Bio-Rad Universal Hood II Gel Documentation System (Bio-Rad Laboratories, Inc., США).

Перечень исследованных полиморфных вариантов, их обозначения, последовательности специфичных олигонуклеотидных праймеров, эндонуклеазы рестрикции, размеры амплифицируемых фрагментов и температура отжига представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Характеристика 20 полиморфных вариантов 15 генов, генотипированных с помощью ПЦР-ПДРФ-анализа

Ген	Локализация	SNP	Физическая локация	Последовательность праймеров (5'→3')	Температура отжига/ время, размер продукта	Эндонуклеаза рестрикции, размер фрагментов (п.н.)
1	2	3	4	5	6	7
UCP1	4q31.1	rs1800592 -3826A>G	Промоторный регион	ACATTTTGTGCAGCGATTTCTG TTCACCACTTCTGACAGGCT	56°C/45 сек., 301 п.н.	*Ksp22*I A=265+36 G=301
		rs3811787 -412A>C	5'-фланкирующая область	CCTTCTGTCACCCTTTGGCTGCACACCTTC GCC TGACAAGTTCAGAGTGCTCTT	57°C/ 45 сек.,296 п.н.	*Bst2U*I T=262+34 G=296
UCP2	11q13.4	rs659366 −866G>A	5′-нетранслируемая область	AGCGTGACCTCACGCTCCTA GACTGAACGTCTTTGGGACTCCGT	59°C/45 сек., 299 п.н.	*BspFN*I T=178+121 C=299
		rs660339 Ala55Val	Экзон 4	TTGACAGAATCATACAGGCCGA TTGGAGCATCGAGATGACTG	53,8°C/45 сек., 392 п.н.	*Bst4C*I G=392 A=153+110
UCP3	11q13.4	rs1800849 -55C>T	Промоторный регион	CCTTGTCACCAAGGAAGCGTCCACAGCTT CTTCTGGCTTGGCACTGGTCTTATACACCC	59°C/45 сек., 215 п.н.	*Sma*I C=185+30 T=215
		rs2075577 Tyr210Tyr	Экзон 3	GGGACTGGAACCCAAGTCT ACGACATCCTCAAGGAGAAGCTGCTGGAG TA	58°C/45 сек., 249 п.н.	*RsaN*I G=218+32 A=249
UCP4	6q38.14	rs9472817 C>G	Интрон 8	CCAAAGCCCTTGGCAATACC AACCTGCTGCACAGATTGTTGGGGAAATT CATC	56,3°C/45 сек., 366 п.н.	*TaqI* C= 332+34 G= 366
UCP5	X:130345486	rs1010978 T>C	Интрон 3	TTTGTATATGGCGGCCTTGC CTTAAGCCTAGCAAACTAACAAATCACTA AAGT	59,5°C/45 сек., 284 п.н.	*RsaN*I T= 191+59+34 C= 191+93
UCP6	13q14.13	rs9526067 A>T	Интрон 5	CTCAGAGCCTCCAGTTTCCT GTTGTTGTTTGGTCTTTTGCTCTTTTTTTTT AT	56,3°C/ 45 sec., 250 bp	*Smi I* T = 250 A = 211+39

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6	7
LEP	7q32.1	rs2167270 A19G	5′-нетранслируемая область	CCCGCGAGGTGCACACTG AGGAGGAAGGAGCGCGCC	62°C/45 сек., 221 п.н.	*MspA1*I G=183+38/A=221
LEPR	1q31.3	rs7799039 19 G/A	5′-нетранслируемая область	AGGCCTGGAGGAATCAATG TCACAGTGGTCCTGAGGTG	62°C/45 сек., 512 п.н.	*AspLE*I G=270+242/A=512
		rs1137101 Gln223Arg	Экзон 6	CAGTTTTCAGATGGTTCACTGC TCTCTGACAAACATGAGCCTC	55°C/45 сек., 539 п.н.	*Hpa*II A=539/G=409+130
FNDC5	1q35.1	rs1683519 8 G>T	3′-нетранслируемая область	TTGCCTCATAGAAACACTCACCAGTCTG TAATCACCTAACACCTCAGGCAAGTGAATT	57°C/ 45 сек., 203 п.н.	*Eco*RI G=170+33/T=203
		rs3480 A>G	Экзон 1	CTCTTGTAGACCGGAAGGAAGGGCCGGTCATT GAGCAGCTCTGGCTATCAC	55°C/45 сек., 424 п.н.	*Bsc4*I G=380+34/A=424
PTGS2	1q31.1	rs689466 −1195G>A	5′-нетранслируемая область	ATGAGTTGTGACCATGGATCAA' AAAAACCTCCAAGTGAGTCTCTT	58°C/45 сек., 432 п.н.	*Bst4C*I T=432/C=295+137
TRPV1	17q13.2	rs150846 −6355A>C	Интрон 13	CACCTTTGAACTCGTTGTC GTCTGGGAGTAGGAGGGTGACTTTCTAGATCG	57,5°C/45 сек., 424 п.н.	*BspFN*I G=424/A=392+32
TRPM8	2q14	rs10166942 T>A	Примерно на 1 кб выше 5' от стартового кодона	CCCCACCCTTCCCTACTTAC GAGAAGGAGTGTGAAGGGGT	53,4°C/45 сек., 244 п.н.	*Tru9I* T=120+124/ A=244
BDNF	11p14.1	rs6265 Val66Met	Экзон 9	AGAAGAGGAGGCTCCAAAGG CCATTCACGCTCTCCAGAGT	55°C/45 сек., 197 п.н.	*Fae*I C=197 T=122+75
CIDEA	18p11.21	rs8092502 C>T	Интрон 2	GCATCCTCCCTTGTCAAAGA TGACTGCTGGTGGTTTGGA	56,3°C/45 сек., 490 п.н.	*SSe9*I T=237+163+90 C=327+163
PPARGC1α	4p15.2	rs12650562 C>T	Интрон 1	TTGAGTTCCAAAGCTGATTCC TCCAATTCCCTCAAGCTGTACGATGGCACAACG	62°C/45 сек., 367 п.н.	*Bst4C*I C=334+33 T=367

2.3.4 Методы поиска сигналов естественного отбора 20 полиморфных вариантов 15 генов к холодному климату

Поиск сигналов естественного отбора к холодному климату проведен для мажорных аллелей 20 полиморфных вариантов 15 генов в популяции якутов. Из открытой базы данных «dbSNP» (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp) и исследований Степанова и др., (Степанов и др., 2017) и Козлова и др., (Козлова и др., 2024) были извлечены частоты изучаемых аллелей 20 полиморфных вариантов для 51 популяции: нивхи (Россия), коряки (Россия), чукчи (Россия), буряты (Россия), ханты (Россия), кеты (Россия), эскимосы (Россия), удмурты (Россия), коми (Россия), манси (Россия), ненцы (Россия), алтайцы (Россия), шорцы (Россия), нанайцы (Россия), ульчи (Россия), узбеки (Узбекистан), киргизы (Кыргызстан), ишаны (Нигерия), гамбийцы (Гамбия), лухья (Вебуйе, Кения), менде (Сьерра-Леоне), йоруба (Ибадан, Нигерия), африканские карибцы (Барбадос), финны (Финляндия), британцы (Англия и Шотландия), иберийцы (Испания), тосканцы (Италия), бенгальцы (Бангладеш), индийцы гуджарати (США), индийцы телугу (Великобритания), пенджабцы (Лахор, Пакистан), шри-ланкийцы тамилы (Великобритания), китайцы-дай (Сишуанбаньна, Китай), китайцы-хань (Пекин, Китай), южные китайцы Хань (Китай), японцы (Токио, Япония), вьетнамцы (Хошимин, Вьетнам), мексиканцы (США, Мексика), пуэрториканцы (Пуэрто-Рико), колумбийцы (Медельин, Колумбия), перуанцы (Лима, Перу), эстонцы (Эстония), голландцы (Нидерланды), коренные жители Океании (Океания), корейцы (Республика Корея), шведы (Швеция), катарцы (Катар), датчане (Дания), бразильцы (Бразилия) и турки (Турция).

С помощью программного обеспечения Surfer 12.0 (Golden Software, Golden, CO, США) составлена географическая карта распределения частот аллелей в популяциях Северной и Южной Америки, Евразии и Африки. Повышенная частота распределения аллеля в умеренных и арктических климатических зонах и пониженная частота в теплых климатических зонах считалась положительным сигналом естественного отбора к холодному климату.

2.4 Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы Statistica 13.5 (TIBCO Software Inc., США) и IBM SPSS Statistics 22 (SPSS: An IBM Company., США). Для проверки нормального распределения был проведен тест Колмогорова-Смирнова (D) с коррекцией значимости Лильефора. Критическое значение ($D_{крит}$) для критерия Колмогорова-Смирнова рассчитывалось с помощью формул $D_{0,05} = 1,36/\sqrt{N}$ и $D_{0,01} = 1,22/\sqrt{N}$, где N – объем выборки. $D_{крит}$ для выборки женщин (n=185) составило: $D_{0,05} = 0,0998$ и $D_{0,01} = 0,0897$. $D_{крит}$ для выборки мужчин (n=95) составило: $D_{0,05} = 0,1395$ и $D_{0,01} = 0,1252$. Распределение считалось близким к нормальному, когда экспериментальное значение критерия Колмогорова-Смирнова ($D_{эксп}$) считалось меньше чем $D_{крит}$ ($D_{эксп}<D_{крит}$) при уровне значимости $p>0,05$. В результате проверки оказалось, что большинство признаков не имели нормальное распределение (Таблица 10). Поэтому для последующего статистического анализа результатов исследования применяли методы непараметрической статистики.

Таблица 10 – Нормальность распределения выборок

Пол	Признаки	D; *p*	Нормальность распределения
Женщины	Лептин, нг/мл	D=0,1409; $p<0,01$	**ненормальное**
	Ирисин, мкг/мл	D=0,1009; $p<0,01$	**ненормальное**
	Вес, кг	D=0,1153; $p<0,01$	**ненормальное**
	Рост, см	D=0,0936; $p<0,01$	**ненормальное**
	ИМТ, кг/м^2	D=0,07591; $p<0,01$	**ненормальное**
	ППТ, м^2	D=0,05733; $p<0,15$	нормальное
Мужчины	ТТГ, мкМЕ/мл	D=0,1109; $p<0,01$	**ненормальное**
	св.Т3, пмоль/л	D=0,0775; $p>0,20$	нормальное
	св.Т4, пмоль/л	D=0,0879; $p>0,20$	нормальное
	Лептин, нг/мл	D=0,2463; $p<0,01$	**ненормальное**
	Ирисин, мкг/мл	D=0,1175; $p<0,01$	**ненормальное**
	Вес, кг	D=0,0625; $p>0,20$	нормальное
	Рост, см	D=0,1102; $p<0,01$	**ненормальное**
	ИМТ, кг/м^2	D=0,0674; $p>0,20$	нормальное
	ППТ, м^2	D=0,1005; $p<0,05$	**ненормальное**

Данные представлены как медиана (Me), 25-й и 75-й процентили (Q_{25}; Q_{75}). Сравнение двух независимых групп проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения трех или более групп использовали критерий Краскела-Уолиса для независимых выборок. С целью обнаружения связи между количественными показателями проводили корреляционный анализ путем вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R_s). Значения $p \leq 0,05$ считались статистически значимыми.

Для проверки соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов теоретически ожидаемому по закону Харди-Вайнберга использовали критерий χ^2. Для сравнительного анализа частот аллелей и генотипов между женщинами и мужчинами и в группах по ИМТ применялся критерий χ^2 с поправкой. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Параметры SPINA определялись с помощью программы SPINA Thyr (SPINA Thyr, RRID:SCR_014352, doi: 10.5281/zenodo.3596049). Референсные значения по рекомендациям программы SPINA Thyr составили: SPINA-GT – 1,4-8,7 пмоль/с, SPINA-GD – 20-40 нмоль/с.

Анализ частот аллелей полиморфных вариантов генов в зависимости от образа жизни коренных популяций Сибири проведен с помощью программы SAMPLING, любезно предоставленный M. Macaulay и M. Metspalu (Тарту, Эстония), статистически значимыми считали различия на 95% уровне значимости.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Анализ уровней гормонов св.Т3, лептина и ирисина в зависимости от климатических условий проживания

3.1.1 Мета-анализ уровней св.Т3 в зависимости от сезонных изменений температуры воздуха

В настоящее время существует большое количество исследований, посвященных изучению сезонных колебаний гормонов гипофизарно-тиреоидной оси у взрослых людей. Было установлено, что у пациентов с различными заболеваниями щитовидной железы уровень ТТГ имеет схожую сезонную динамику как и у здоровых людей: зимой уровень ТТГ повышается, а летом снижается (Maes et al., 1997; Hassi et al., 2001; Jang et al., 2008; Levy et al., 2013; Chen et al., 2016; Wang et al., 2018; Yoshihara et al., 2018; Zeng et al., 2021; Kuzmenko et al., 2021; Evseeva et al., 2021; Yamada et al., 2022). В отличие от ТТГ, уровень св.Т4 не демонстрирует сезонных изменений (Maes et al., 1997; Hassi et al., 2001; Jang et al., 2008; Kanikowska et al., 2013; Yamada et al., 2022). Исследования сезонных колебаний уровня св.Т3 демонстрируют противоречивые результаты, так, в нескольких исследованиях уровни св.Т3 повышались зимой, а летом понижались (Del Ponte et al., 1984; Reed et al., 1990a; Jang et al., 2008; Gullo et al., 2017; Mahwi et al., 2019; Zeng et al., 2021; Tendler et al., 2021). В других исследованиях не было обнаружено сезонных колебаний уровня св.Т3 (Pasquali et al., 1984; Kanikowska et al., 2013; Chen et al., 2016; Fu et al., 2021).

Впервые снижение уровня св.Т3 зимой по сравнению с летом было зафиксировано у сотрудников станции Мак-Мердо в Антарктиде, при этом значительных изменений в уровнях ТТГ и св.Т4 не наблюдалось (Reed et al., 1986; Reed et al., 1988; Reed et al., 1990b). Выявленные сезонные изменения уровней гормонов гипофизарно-тиреоидной системы (в зимнее время уровни св.Т3 понижаются, уровни ТТГ в норме/повышаются, св.Т4 в норме/понижаются) назвали «синдромом полярного Т3» (Reed et al., 1990). Последующие

исследования показали, что признаки полярного Т3 синдрома могут проявляться и за пределами Антарктиды, в частности среди коренных жителей Финляндии и России (Levy et al., 2013; Leonardo et al., 2014). Таким образом, на сегодняшний день существуют противоречивые мнения о сезонных колебаниях уровня св.Т3. В связи с этим нами был проведен мета-анализ уровней св.Т3 в зависимости от сезонных изменений температур воздуха, включающий данные 333 755 человек (10 публикаций) (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 исследования, где зимой температура падала ниже 0°С, а в группу «теплая зима» вошли исследования, где зимой температура была выше 0°С. Характеристика исследований, включенных в данный мета-анализ, представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Характеристика исследований, включенных в мета-анализ уровней св.Т3, в зависимости от сезонных изменений температуры воздуха

№	Автор, год	Страна	Регион	Дизайн исследования	n	Возраст, в годах	Пол	Средняя температура,°С		св.Т3, пмоль/л	
								Зима	Лето	Зима	Лето
«Холодная зима»											
1	Reed et al., 1988	США и Антрактида	Лос-Анджелес, Станция Мак-Мердо	Лонгитудное	9	25±1.0	М	-20	+25	5,67±0,51	6,5±0,26
2	Reed et al., 1990b	США и Антрактида	Лос-Анджелес, Станция Мак-Мердо	Лонгитудное	15	24.5±0.9	М	-29	+22	4,64±0,14	5,24±0,18
3	Hassi et al., 2001	Финляндия	Лапландия	Лонгитудное	20	26-40	М	-10	+15	3,9±0,1	4,4±0,2
4	Leonard et al., 2014	Россия	Якутия	Лонгитудное	13	18-49	М	-34	+18	3,5±0,19	4,4±0,14
	Leonard et al., 2014	Россия	Якутия	Лонгитудное	28	18-49	Ж	-34	+18	3,5±0,7	4,4±0,7
5	Levy et al., 2013	Россия	Якутия	Лонгитудное	134	19-49	М/Ж	-34	+18	3,7±1,5	4,7±1,1
«Теплая зима»											
6	Mahwi et al., 2019	Ирак	Курдистан	Поперечное	140	34±12	М/Ж	+7	+34	5,21±0,05	4,95±0,06
7	Zeng et al., 2021	Китай	Провинция Сычуань	Поперечное	327913	18-90	М/Ж	+5	+33	5,17±0,001	5,02±0,002
8	Jang et al., 2008	Южная Корея	Провинция Кенсан	Поперечное	545	18-65	М	+7	+28	4,95±0,07	4,87±0,04
	Jang et al., 2008	Южная Корея	Провинция Кенсан	Поперечное	412	18-65	Ж	+7	+28	4,75±0,91	4,58±0,77
9	Del Ponte et al., 1984	Италия	Провинция Кьети	Лонгитудное	4	24-28	М	+9	+25	8,06±0,38	7,25±0,37
10	Gullo et al., 2017	Италия	Катания	Поперечное	7522	37-61	М/Ж	+10	+25	4,47±0,54	4,34±0,52

Примечание: М –мужчины, Ж – женщины.

На рисунке 6 представлен мета-анализ уровней св.Т3 зимой и летом в зависимости от региона проживания. У лиц, проживающих в регионах с холодной зимой, уровень св.Т3 зимой был ниже, чем летом (I^2=57%, p<0,001). Напротив, у жителей регионов с теплой зимой, уровень св.Т3 зимой был выше, чем летом (I^2=28%, p<0,001).

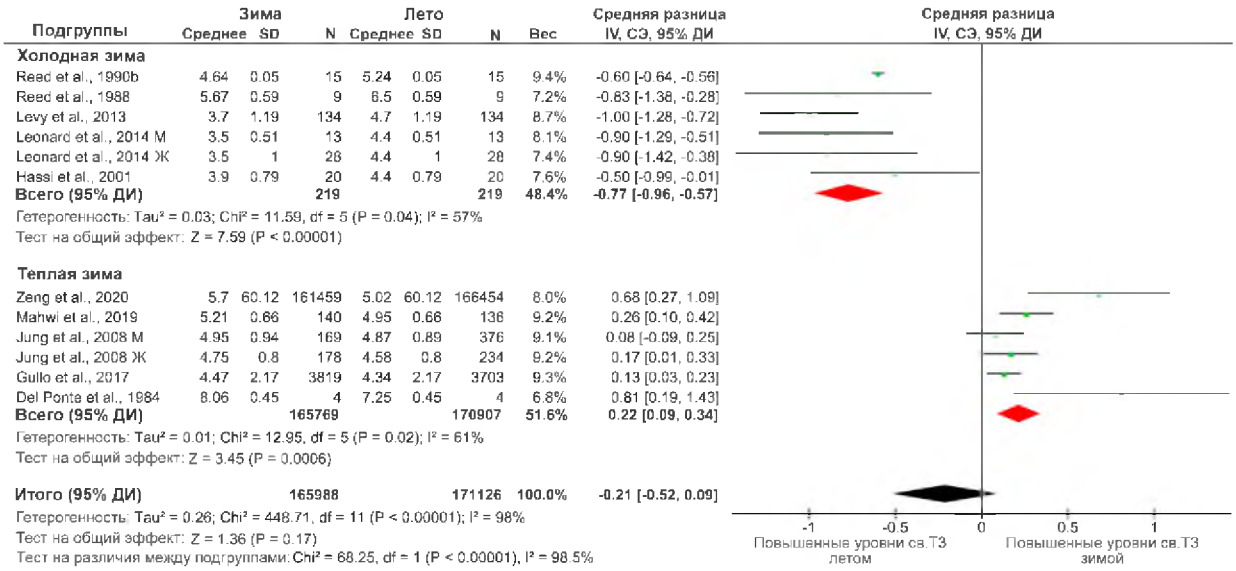


Рисунок 6 – График уровней св.Т3 в группах «Холодная зима» и «Тёплая зима» зимой и летом

Примечание: Mean – среднее значение; SD – стандартное отклонение; CI – доверительный интервал; Пунктирная линия – балльная оценка усредненных исследований; Черный ромб – балльная оценка; Красный ромб – средняя балльная оценка.

Ранее предполагалось, что на сезонные колебания уровня св.Т3 могут влиять фотопериодизм и депрессия (Reed et al., 1990a; Reed et al., 1990b; Reed et al., 2001; Palinkas et al., 2001). В исследованиях, включенных в мета-анализ, не было зафиксировано случаев депрессивных расстройств среди участников. Это позволяет исключить депрессию как фактор, который мог бы повлиять на результаты данного исследования. Фотопериодизм, по-видимому, не оказывает существенного влияния на сезонные изменения св.Т3. В этом случае уровень св.Т3 должен был повышаться при увеличении светового дня и наоборот. Результаты настоящего мета-анализа показывают, что люди, проживающие в тёплых регионах, имеют более высокие уровни св.Т3 в крови зимой, когда

световой день короче, чем летом, что не согласуется с влиянием фотопериодизма. Исходя из вышеизложенного и результатов мета-анализа, на сезонные колебания уровней св.Т3 в большей степени влияют зимние температуры воздуха, чем такие факторы, как депрессия и фотопериодизм.

Исследование Рида и др., показало, что снижение уровней св.Т3 в холодное время года (полярный Т3 синдром) по сравнению с теплыми периодами связано с повышенным поглощением Т3 на тканевом уровне (Reed et al., 1990a). Было высказано предположение, что при длительном воздействии холода высокое потребление тиреоидных гормонов, в особенности Т3, необходимо для адаптивного термогенеза БуЖТ (Andersen et al., 2012). Мы предполагаем, что в условиях низких температур (<0°С) воздуха БуЖТ использует св.Т3 из сыворотки крови для повышения тепловыделения во время несократительного термогенеза, что приводит к понижению уровней св.Т3 в крови. Это объясняет признаки полярного Т3 синдрома у жителей самых холодных регионов мира. В регионах мира, где зимняя температура зимой выше 0°С, более вероятен менее интенсивный несократительный термогенез (называемый нами «мягкий» адаптивный термогенез). При воздействии умеренного холода (>0°С) активируется «мягкий» адаптивный термогенез БуЖТ, который не использует Т3 из сыворотки крови, что приводит к повышению уровня св.Т3 в крови. Данное предположение подтверждается данными, где было показано, что у здоровых взрослых людей при кратковременном воздействии умеренного (от 1 до 22°С, 2-8 часов в день) и сильного холода (от -40 до -10°С, 3 часа в день) происходило повышение уровней св.Т3 и св.Т4 (Solter, 1989; Lean, 1988; Savourey, 1994). Мы предполагаем, что активация несократительного термогенеза БуЖТ связана с повышенным теплообразованием, что приводит к повышению базальной скорости метаболизма (БСМ). Потенциальный сигнальный путь регуляции адаптивного и «мягкого» адаптивного термогенеза БуЖТ гормонами щитовидной железы под влиянием различных зимних температур представлен на рисунке 7.

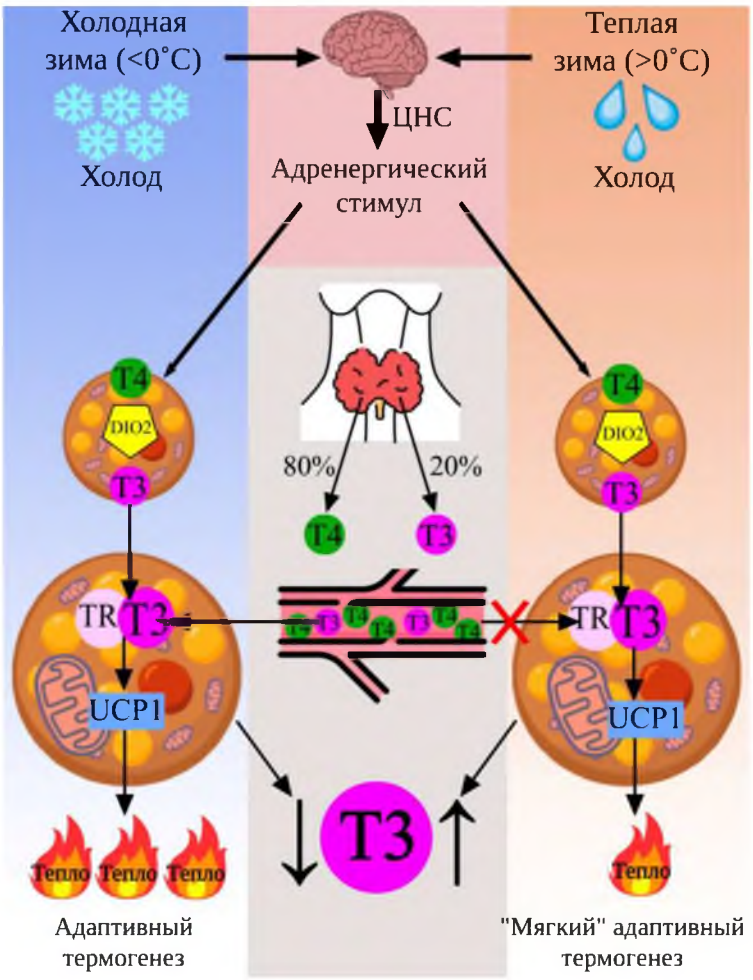


Рисунок 7 – Потенциальный сигнальный путь регуляции адаптивного и «мягкого» адаптивного термогенеза БуЖТ гормонами щитовидной железы под влиянием различных зимних температур.

Примечание: при воздействии сильного холода зимой (температура воздуха ниже 0°C) активируется ЦНС, а адренергический стимул повышает активность DIO2 в бурых адипоцитах. Количество внутриклеточного Т3 увеличивается, но они дополнительно используют Т3 из крови. После взаимодействия Т3 с ядерным рецептором (TR) комплекс TR-T3 дополнительно увеличивает активность *UCP1*. Происходит мощное выделение тепла, и уровень сывороточного Т3 снижается. «Мягкий» адаптивный термогенез: умеренный холод зимой (температура воздуха выше 0˚C) активирует ЦНС, а адренергический стимул повышает активность DIO2 в БуЖТ. В результате, в бурых адипоцитах увеличивается количество внутриклеточного Т3. После взаимодействия Т3 с TR комплекс TR-T3 дополнительно увеличивает активность *UCP1*. Происходит маломощное выделение тепла и повышается уровень сывороточного Т3.

3.1.2 Мета-анализ уровней лептина в зависимости от климатических зон проживания

Исследования строения и состава тела коренных жителей Сибири (бурятов и якутов) показали, что у них хорошо развита жировая ткань, в отличие от жителей Арктики и центральной части России (Алексеева, 1977). Повышенное количество жировой ткани у людей, проживающих в экстремально холодных условиях, может способствовать сохранению тепла. Кроме того, показана роль гормона жировой ткани лептина в энергетическом гомеостазе и в адаптивном термогенезе (Joosten et al., 1974; Trayhurn et al., 1977; Halaas et al., 1995; Campfield et al., 1995; Harris et al., 1998; Commins et al., 1999; Zhou et al., 1997; Rezai-Zadeh et al., 2013). Мы предположили, что если у коренных популяций Сибири наблюдается повышенный процент жировой ткани, то, возможно, уровень лептина различается в зависимости от климата. В связи с этим мы провели мета-анализ уровня лептина в зависимости от климатических зон у 13 320 участников (27 статей), которые были разделены на две группы. В контрольную группу вошли 9 390 человек (3 840 женщин, 5 550 мужчин) с нормальной массой тела (18,5-24,99 кг/м^2). В группу с повышенным уровнем лептина вошли 3 930 человек (1 933 женщины, 1 997 мужчин) с избыточной массой тела и ожирением (25-35 кг/м^2). Каждая группа была разделена на две подгруппы («Север» и «Юг») в соответствии с географическими данными. В таблице 12 представлены характеристики исследований, которые были включены в настоящий мета-анализ.

Таблица 12 – Характеристика исследований, которые включены в мета-анализ уровней лептина, в зависимости от климатических условий проживания

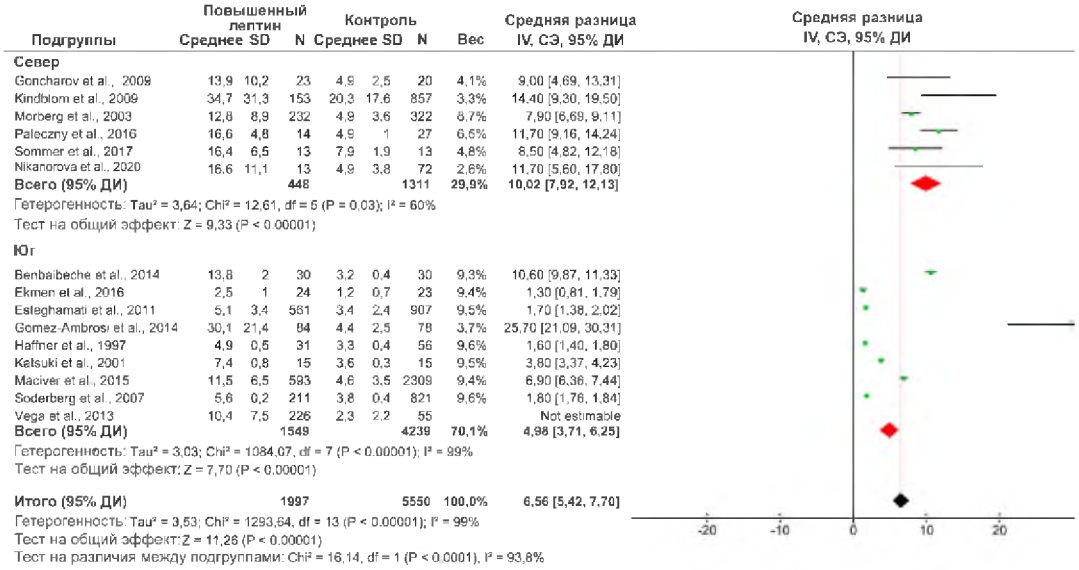
Автор, год	Страна	ИМТ, кг/м^2	Лептин, нг/мл	Выборка (n), возраст	ИМТ, кг/м^2	Лептин, нг/мл	Выборка (n) / Возраст	ИФА или РИА	Сыворотка или плазма	Север / Юг
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Женщины										
Nikanorova et al., 2020	Россия	21,4±1,3	18,2±8,1	144 /19,8±2,1	27,6±2,2	34±15,3	16 / 20,6±2,4	ИФА	Сыворотка	Север
Suyila et al., 2013	Монголия	21,8±1,9	2,4±1,4	65 /31,7 ± 3,9	30±3,3	5,1±1,1	53 / 41,5±3,8	ИФА	НД	
Andersson et al., 2012	Швеция	21±0,6	9±2,5	11 / НД	31±2,1	31±5,6	11 / НД	РИА	НД	
Van Harmelen et al., 1998	Швеция	22,3±0,9	11,6±2,3	8 / 45±3	41,9±2,3	51,6±6,1	15 / 43±3	РИА	Сыворотка	
Jurimae et al., 2003	Эстония	23,8±1,7	19±13,3	18 / 67,1±6,4	31,4±4,7	21,5±21,5	17 / 67,0±6,9	РИА	Плазма	
Iputo et al., 2001	ЮАР	23±4,5	12,1±1,1	20 / 20	29,8±5	14±1,2	10 / 35	ИФА	Сыворотка	Юг
Daghestani et al., 2007	Саудовская Аравия	20,9±0,3	11,7±0,5	60 / 23,9±0,6	35,9±0,9	46,0±3,1	46 / 26,5±0,9	ИФА	Сыворотка	
Osegbe et al., 2016	Нигерия	21±0,6	19,8±17,2	76 / НД	39,1±7,2	48,4±24,4	80 / 44,9±9,8	ИФА	Сыворотка	
Gomez-Ambrosi et al., 2014	Испания	22,7±1,7	12,8±9,0	177 / 47,0±10	39,7±7	51,5±25,9	138 / 47,2±10,2	РИА	НД	
Maciver et al., 2016	США	24,3±3,3	13,1±8,1	2308 / 46,4±18,9	35,5±5	29,5±15,1	965 / 46,5±16,8	РИА	Сыворотка	
Benbaibeche et al., 2014	Алжир	20±2	5,2±0,4	30 / 35±4	34±1	31,4±3,3	30 / 40±3	ИФА	НД	
Esteghamati et al., 2011	Иран	25,5±4,9	8,9±6,3	923 / 40,2±11,4	31,2±5,2	13,4±8,3	654 / 48,2±10,3	ИФА	Сыворотка	
Мужчины										
Sommer et al., 2017	Норвегия	23,6±2	7,9±1,9	50 / 50±7	29,5±2,3	16,4±6,5	13 / 53±6	ИФА	Плазма	Север
Paleczny et al., 2016	Польша	25,1±2,7	4,9±1,0	27 / 46±8	33,7±3,5	16,6±4,8	14 / 44±8	ИФА	Плазма	
Nikanorova et al., 2020	Россия	21,9±1,7	7,5±1,1	72 / 20±1,7	26,6±1,2	8,5±1,6	13 / 20±1,2	ИФА	Сыворотка	
Kindblom et al., 2009	Швеция	25,9±3,3	20,3±17,6	857 /75,3±3,2	27,7±4,2	34,7±31,3	153 / 75,1±3,3	ИФА	Сыворотка	
Morberg et al., 2003	Швеция	26,1±3,7	4,9±3,6	323 /49,9±6,0	35,9±5,9	12,8±8,9	234 / 47,5±5,1	РИА	Сыворотка	

Продолжение таблицы 12

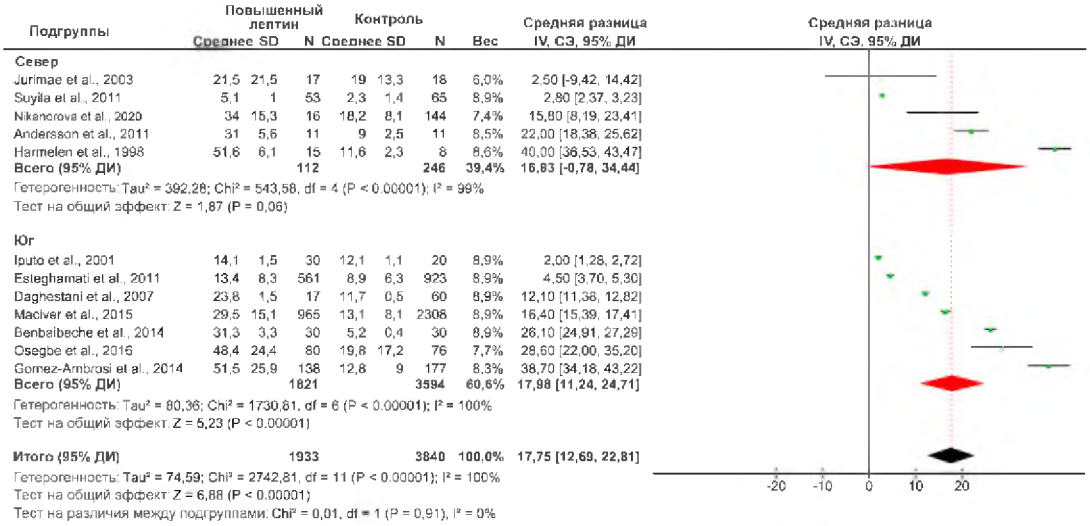
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Goncharov et al., 2009	Россия	23,1±1,3	4,9±2,5	20 / 20-40	30,8±2,7	13,9±10,2	23 / 20-40	ИФА	Плазма	Север
Gomez-Ambrosi et al., 2014	Испания	23,3±1,6	4,4±2,5	78 /45,2±13,8	39,4±9,2	30,1±21,4	84 / 44,4±9,9	РИА	НД	Юг
Ekmen et al., 2016	Турция	24±1,3	2,53±1,0	24 / 55,8±8,8	31,5±2,1	1,2±0,7	23 / 48,5±11,4	ИФА	Плазма	
Maciver et al., 2016	США	24,9±2,9	4,6±3,5	2309 / 47,7±18,8	33,9±4	11,5±6,5	593 /48,5±16,2	РИА	Сыворотка	
Benbaibeche et al., 2014	Алжир	22±2,0	3,3±0,4	30 / 38±3	32±1	3,8±2,1	30 / 44±3	ИФА	НД	
Esteghamati et al., 2011	Иран	23,7±3,8	3,4±2,4	907 / 41,5±12,0	28,7±4,1	5,1±3,4	561 / 47,2±1,9	ИФА	Сыворотка	
Soderberg et al., 2007	Австралия	23±0,2	3,8±0,4	821 / 40,3	25,5±0,4	5,6±0,2	211 / 42,8	РИА	Сыворотка	
Katsuki et al., 2001	Япония	22,2±0,5	3,6±0,3	15 / 40,6±1,7	29,2±0,6	7,4±0,8	15 / 38,2±0,9	РИА	Сыворотка	
Haffner et al., 1997	США	24,4±0,3	3,3±0,4	56 / 54,3±0,7	29,7±0,3	4,9±0,5	31 / 53,9±0,9	РИА	Сыворотка	
Vega et al., 2013	США	24,1±2,3	2,3±2,2	55 / 53,0±8,9	27,9±2,5	10,4±7,5	226 /54,1±10,2	РИА	Плазма	

Примечание: НД – нет данных; ИФА – иммуноферментный анализ; РИА – радиоиммунологический анализ.

Анализ подгрупп по уровню лептина в зависимости от климатических зон 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) (Рисунок 8а). Однако у женщин не было обнаружено статистически значимых различий (p=0,91) (Рисунок 8б).



А



Б

Рисунок 8 – Мета-анализ средних уровней лептина у мужчин (а) и женщин (б) с повышенными уровнями лептина и в контрольной группе

Примечание: SD – стандартное отклонение; ДИ – доверительный интервал; СЭ – случайный эффект; N – количество участников; Пунктирная линия – балльная оценка усредненных исследований; Черный ромб – балльная оценка; Красный ромб – средняя балльная оценка.

Полученные результаты мета-анализа дополнительно свидетельствуют о важной роли лептина в адаптивном термогенезе у людей из холодных регионов. Мы предполагаем, что уровень лептина у мужчин, живущих в северных регионах, выше, чем у мужчин из южных регионов, по двум причинам. Во-первых, возможно, мужчины на севере имеют более высокий процент жировой ткани, что служит им защитой от холода, и следовательно, у них более высокие уровни лептина. Во-вторых, низкие температуры на севере 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).

Механизм лептин-зависимой нейро-жировой связи регулирует несократительный термогенез в БуЖТ (Рисунок 9), где лептин и его рецепторы в дугообразном ядре гипоталамуса повышают активность нейронов проопиомеланокортина (ПОМК), запуская выработку и высвобождение α-меланоцит-стимулирующего гормона. Этот гормон активирует рецепторы меланокортина-3 и 4, что повышает активность симпатической нервной системы и высвобождается норадреналин. Во внешней мембране бурых адипоцитов норадреналин активирует – через β3-АР – аденилатциклазу в цитозоле этих клеток с образованием циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Посредством каскада протеинкиназ цАМФ активирует триглицеридлипазу, в результате чего образуются свободные жирные кислоты. Высвобождающиеся свободные жирные кислоты вступают в реакцию и преодолевают ингибирование *UCP1*, при этом вся энергия от сгорания субстрата непосредственно выделяется в виде тепла (Klingenberg, 1990; Morrison et al., 2014).

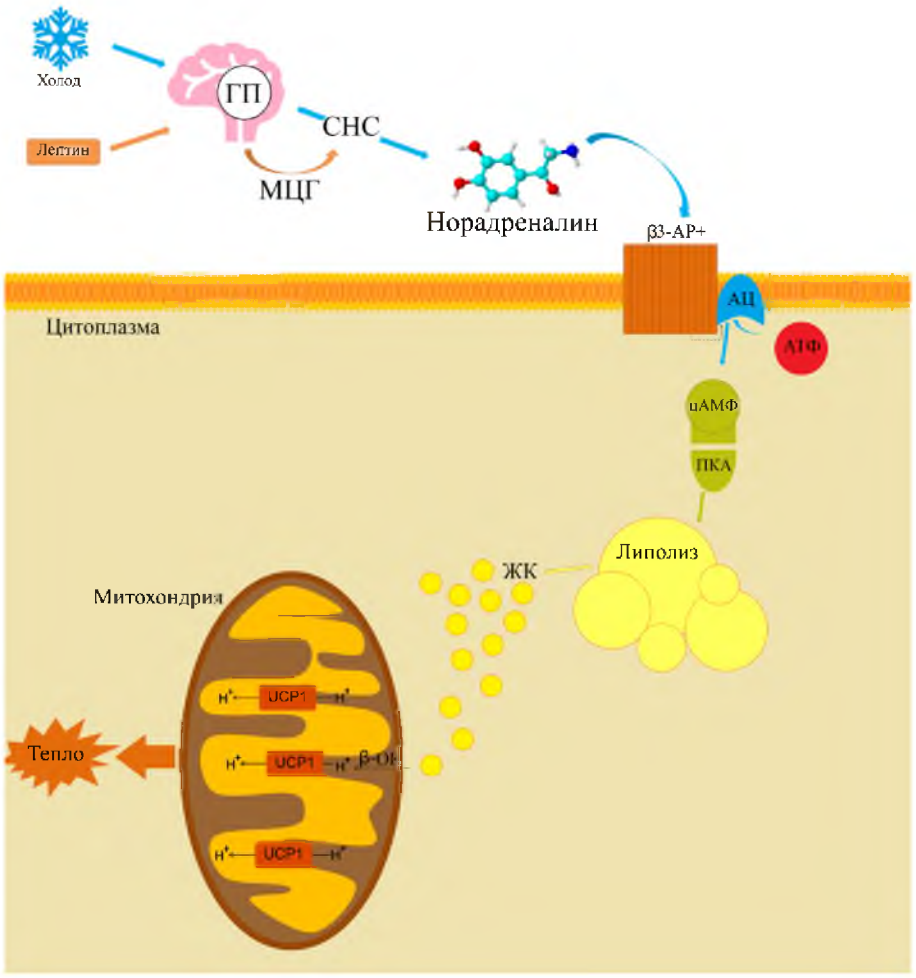


Рисунок 9 – Возможный механизм лептин-зависимой нейро-жировой связи, регулирующий несократительный термогенез в БуЖТ

Примечание: ГП - гипоталамус, МЦГ - α-меланоцитстимулирующий гормон, СНС - симпатическая нервная система, β3-АР – β3-адренергический рецептор, АЦ - аденилатциклаза, АТФ - аденозинтрифосфат, цАМФ - циклический аденозинмонофосфат, ПКА - протеинкиназа А, ЖК - свободные жирные кислоты, β-ОК - β-окисление.

Полученные результаты о влиянии климатической среды на уровень лептина позволяют предположить наличие лептин-зависимой нейро-жировой регуляции адаптивного термогенеза у людей, живущих в условиях холодного климата. Результаты нашего исследования показывают, что такие эффекты наиболее выражены у мужчин и в меньшей степени у женщин. Возможно, у женщин зависимость уровней лептина от климатических условий ослабевает из-за его важной роли в репродуктивной функции. Поэтому для женщин вне зависимости от климата особенно важно поддерживать высокие уровни лептина.

3.1.3 Мета-анализ уровней ирисина в зависимости от климатических зон проживания

У взрослых людей из Восточной Сибири было выявлено наличие бурых и бежевых адипоцитов как у здоровых людей, так и у людей с разными заболеваниями (Томский и др., 2015; Efremova et al., 2020). Результаты этих исследований свидетельствуют о наличии процесса браунинга у взрослых людей, проживающих в холодных климатических условиях. Было показано, что ирисин может усиливать адаптивный термогенез за счет браунинга (Boström et al., 2012; Lee et al., 2014; Zhang et al., 2014). Мы предполагаем, что если у коренных народов Сибири выявлено наличие бежевых адипоцитов, и так как процесс их трансдифференцировки может регулироваться ирисином, то, возможно, есть разница в его уровнях между людьми, проживающих в холодных и теплых регионах. В связи с этим нами был проведен мета-анализ уровней ирисина в зависимости от климатических условий проживания у 3083 участников (6 статей и данные настоящей работы). Выборка была разделена на две группы: «Север» и «Юг». В группу «Север» вошли 2457 человек, проживающих в холодных климатических поясах (умеренный, субарктический и арктический). В группу «Юг» вошли 626 человек, проживающих в теплых климатических поясах (субтропический, тропический, экваториальный). Характеристики публикаций, включенных в настоящий мета-анализ представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Характеристика публикаций, включенных в мета-анализ уровней ирисина в зависимости от климатических зон проживания

№	Автор, год	Сыворотка или плазма	Пол	Возраст	Ед. измерения	Наборы	Страна	n	Женщины
«Север»									
1	Якуты	Плазма	Ж	19,8±2,03	мкг/мл	BioVendor, Республика Чехия	Россия	142	8,43±2,94
2	Якуты	Плазма	М	19,8±2,03			Россия	60	7,65±1,66
3	Kistner et al., 2017	Сыворотка	ЖМ	19,6-21,2			Швеция	10	2,6–3,2
4	Csiky et al., 2022	Сыворотка	Ж/М	54,8±4,7			Венгрия	37	5,932±1,53
5	Choi et al., 2020	Сыворотка	М	55,7 (51,0; 61,5)			Германия	200	4,4 (3,5; 5,5)
6		Сыворотка	Ж	55.0 (49,1; 61,3)				200	4,3 (3,5; 5,3)
«Юг»									
7	Lee et al., 2021	Сыворотка	Ж	21.00±1.00	мкг/мл	BioVendor, Республика Чехия	Ю.Корея	10	3,50±0,77
8	Kim et al., 2020	Сыворотка	Ж	50-70			Ю.Корея	25	2,70±1,13
9	Choi et al., 2020	Сыворотка	М	58,0 (51,0; 66,0)			Ю.Корея	213	4,2 (3,4; 5,7)
10		Сыворотка	Ж	60,0 (53,0; 66,0)			Ю.Корея	187	4,6 (3,5; 7,3)

Примечание: М –мужчины, Ж – женщины.

На рисунке 10 представлен график, построенный на основе модели случайных эффектов уровней ирисина между группами «Север» и «Юг». В результате мета-анализа 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).

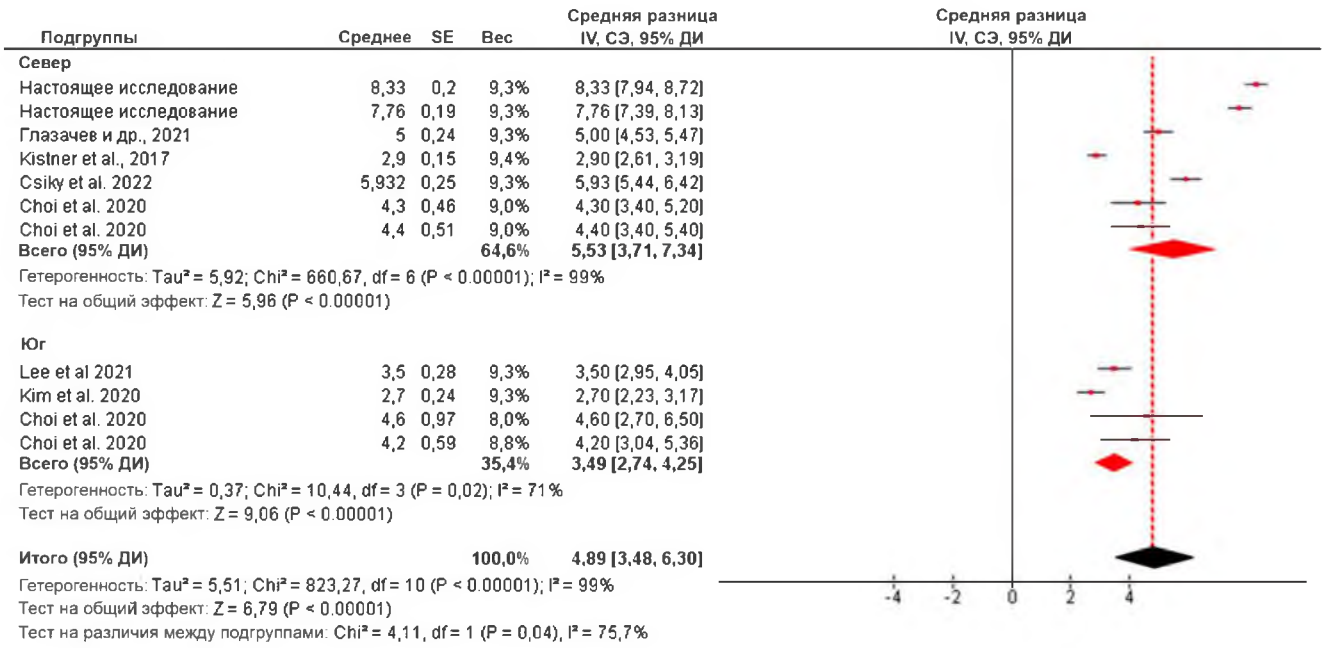


Рисунок 10 – Мета-анализ средних уровней ирисина между группами «Север» и «Юг»

Примечание: SE – стандартная ошибка; СЭ – случайный эффект; ДИ – доверительные интервалы; Пунктирная линия – балльная оценка усредненных исследований; Черный ромб – общая балльная оценка; Красный ромб – средняя балльная оценка каждой подгруппы.

Результаты мета-анализа показали наличие значимых различий в уровнях ирисина в зависимости от климата. Ранее было обнаружено, что уровни ирисина в зимнее время значительно выше по сравнению с летом (Kerstholt et al., 2015; Oelmann et al., 2016). Предполагается, что такие изменения в уровне ирисина связаны с сократительным термогенезом, который происходит при низких температурах воздуха и приводит к увеличению расхода энергии (Kerstholt et al., 2015). Другой предполагаемой причиной может быть более высокий процент жировой ткани, присутствующей в зимние месяцы и, возможно, в зимнее время ирисин секретируется жировой тканью (Roca-Rivada et al., 2013; Kerstholt et al.,

2015). В свою очередь, мы предполагаем, что в холодное время года повышенный сократительный термогенез в скелетных мышцах способствует высоким уровням ирисина. Далее ирисин поступает в БеЖТ, где он активирует браунинг белых адипоцитов для повышения теплообразования от несократительного термогенеза (Рисунок 11). Это согласуется с ранее полученными данными о наличии «буроподобных» адипоцитов у взрослых жителей Якутии (Efremova et al., 2020).

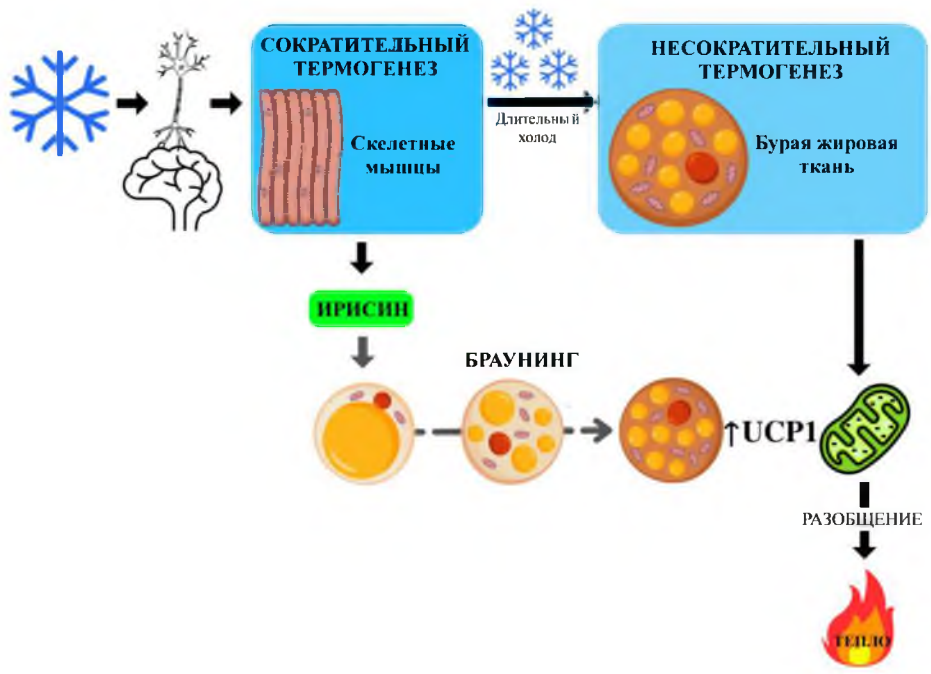


Рисунок 11 – Возможные механизмы действия ирисина на сократительный и несократительный термогенез

Примечание: при воздействии холода в первую очередь активируется дрожь в скелетных мышцах и миоциты начинают выделять ирисин, что активирует процессы браунинга.

3.2 Анализ уровней гормонов гипофизарно-тиреоидной оси лептина и ирисина в популяции якутов

3.2.1 Уровни гормонов гипофизарно-тиреоидной оси в популяции якутов

Уровни гормонов в исследуемой выборке (n=92) составила: ТТГ – 2,2 мкМЕ/мл (1,62-2,71 мкМЕ/мл), св.Т3 – 6,52 пмоль/мл (5,96-7,08 пмоль/мл), св.Т4 – 14,5 пмоль/мл (13,2-15,7 пмоль/мл). Уровни ТТГ у всех участников исследования были в пределах нормальных значений (2,03 мкЕд/мл (1,62-2,71 мкЕд/мл)), у

одного индивида обнаружены повышенные уровни св.Т3 (7,96 пмоль/л) и св.Т4 (17,2 пмоль/л), у пятерых обнаружены повышенные уровни св.Т4 (от 17 пмоль/л до 18,8 пмоль/л). Корреляционный анализ не выявил связей между весом, ростом, ИМТ, ППТ и уровнями гормонов гипофизарно-тиреоидной оси (Таблица 14).

Таблица 14 – Корреляционный анализ (Спирмена) уровней гормонов гипофизарно-тиреоидной оси с антропометрическими параметрами

Параметры	ТТГ	св.Т3	св.Т4
Вес, кг	R=-0,04; *p*=0,68	R=0,06; *p*=0,58	R=-0,03; *p*=0,76
Рост, см	R=-0,09; *p*=0,38	R=0,03; *p*=0,75	R=0,06; *p*=0,58
ИМТ, кг/м^2	R=-0,001; *p*=0,99	R=0,06; *p*=0,56	R=-0,06; *p*=0,58
ППТ, м^2	R=-0,05; *p*=0,64	R=0,06; *p*=0,56	R=-0,02; *p*=0,84

3.2.1.1 Признаки полярного Т3 синдрома у якутов

Для поиска признаков полярного Т3 синдрома у якутов был проведен поиск сезонных колебаний уровней ТТГ, св.Т3 и св.Т4 в зимне-весенний период. Для проведения данного анализа из общей выборки (n=92) были исключены лица с повышенными уровнями св.Т3 и св.Т4 (n=6). Далее была проведена нормализация выборки (n=86) по интерквартильным размахам (Q1; Q3), где были исключены лица с уровнями ТТГ (1,64; 2,75), св.Т3 (5,95; 7,02) и св.Т4 (13,2; 15,6) ниже Q1 и выше Q3. В итоге нормализованные значения составили: ТТГ – 2,05 мкЕд/мл (1,94; 2,47) (n=44), св.Т3 – 6,52 пмоль/л (5,95; 7,02) (n=44), св.Т4 – 14,60 пмоль/л (14,00; 15,28) (n=46). В результате данного анализа сезонные колебания были обнаружены для св.Т3 (*p*=0,005), где в зимнее время его уровни были значимо ниже (6,47 пмоль/л (6,17; 6,79)), чем в весеннее время (6,90 пмоль/л (6,83; 6,97)). Для уровней ТТГ обнаружены тенденции сезонных колебаний, схожие с св.Т3, где уровни ТТГ зимой были ниже, чем весной, а для св.Т4 значимых сезонных колебаний не обнаружено (Таблица 15).

Таблица 15 – Сравнительный анализ сезонных колебаний уровней ТТГ, св.Т3 и св.Т4 между периодами «зима» и «весна»

Гормоны	Зима	Весна	Z-критерий	*p*
ТТГ, мкМЕ/л	2,04 (1,94; 2,40) (n = 38)	2,64 (2,16; 2,73) (n = 6)	1,676	0,09
св.Т3, пмоль/л	6,47 (6,17;6,79) (n =39)	6,90 (6,83;6,97) (n = 5)	-2,792	0,005
св.Т4, пмоль/л	14,60 (14,05; 15,20) (n = 39)	15,20 (13,95; 15,35) (n = 7)	-0,412	0,678

Полученные результаты свидетельствуют о наличии признаков полярного Т3 синдрома у молодых якутов, проживающих в климатических условиях центральной Якутии. В целом эти результаты согласуются с более ранними работами, где у якутов были обнаружены более низкие уровни св.Т3 зимой по сравнению с летом (Levy et al., 2013; Leonardo et al., 2014). При этом бывает, что изменения уровней этих гормонов зимой не имеют выраженности, то есть они статистически недостоверные, возможно это зависит от продолжительности и интенсивности воздействия холода на человека (Hassi et al., 2001) и от образа жизни (Levy et al., 2013). У охотников-инуитов из Гренландии, которые постоянно подвергались воздействию холода, в зимнее время уровни св.Т3 были ниже по сравнению с городскими жителями, у которых были более комфортные условия проживания (Andersen et al., 2012). У якутов, которые занимались ведением домашнего хозяйства вне дома и подвергались большему воздействию холода, уровни св.Т3, св.Т4 и ТТГ показали более выраженную сезонную реакцию у мужчин по сравнению с мужчинами, работающими в офисе (Levy et al., 2013). Таким образом, наличие признаков полярного Т3 синдрома у якутов указывает на наличие активной БуЖТ, которая использует Т3 из сыворотки крови для повышения теплообразования от несократительного термогенеза.

3.2.1.2 Аллостаз щитовидной железы 2 типа в популяции якутов

Хатзитомарис и др., заметили (Chatzitomaris et al., 2017), что ось гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа при определенных условиях действует как аллостатическая система, которая представляет собой динамический ответ на стресс, необходимый для поддержания стабильности организма путем изменения работы гомеостатических систем. Выделяют два типа аллостатических реакций щитовидной железы (Chatzitomaris et al., 2017).

Аллостаз щитовидной железы 1-го типа возникает, когда организм обнаруживает изменение окружающей среды или физиологических условий (диета или голод, изнурительные физические нагрузки, терминальная стадия заболеваний и депрессия) и прогнозирует, что потребление энергии будет недостаточным для удовлетворения энергетических потребностей, и активные гормоны щитовидной железы избирательно подавляются (в основном св.Т3), что приводит к подавлению метаболизма всего тела (Chatzitomaris et al., 2017; Levy et al., 2023). Аллостаз щитовидной железы 2-го типа возникает, когда организм обнаруживает изменение окружающей среды или физиологических условий (беременность, ожирение, тренировки на выносливость и адаптация к холодному климату) и прогнозирует, что изменение потребностей в энергии может быть удовлетворено за счет увеличения потребления калорий и за счет существующих запасов энергии в БеЖТ, и тогда уровни циркулирующего св.Т3 будут увеличиваться, повышая расход энергии всего тела (Chatzitomaris et al., 2017; Levy et al., 2023).

В настоящее время отсутствуют методы оценки и дифференциальной диагностики аллостатической реакции щитовидной железы. В связи с этим Дитрих и др., (Dietrich et al., 2016) предложили использовать для диагностики математические расчеты структурных параметров гомеостаза щитовидной железы – SPINA (SPINA-GD и SPINA-GT). SPINA-GD показывает суммарную активность периферических дейодиназ, которые катализируют удаление атома йода с внутреннего или внешнего кольца Т4, образуя физиологически активный Т3 (Dietrich et al., 2004). SPINA-GT это теоретическая секреторная способность

щитовидной железы, что обозначает максимальное количество тироксина, которое щитовидная железа может производить в данную единицу времени в стимулированных условиях (Dietrich et al., 2004). Параметры SPINA были подтверждены в ряде исследований в различных популяциях, включающих в общей сложности более 10000 человек (Dietrich, 2002; Dietrich et al., 2004; Dietrich et al., 2008; Dietrich et al., 2012; Hoermann et al., 2013; Dietrich et al., 2016). Эти параметры были исследованы у пациентов с различными заболеваниями (Dietrich et al., 1999; Dietrich, 2002; Rosłowska-Huszcz 2005; Liu et al., 2013; Zhou Y. et al., 2021; Ittermann T. et al., 2021; Abu Rached et al., 2023; Obasuyi et al., 2023; Le Moli et al., 2023; Cui et al., 2024), однако на данный момент не было исследований, посвященных оценке аллостатической реакции щитовидной железы у эутиреоидных взрослых людей.

В настоящем исследовании параметры SPINA были рассчитаны у 92 взрослых якутов. Результаты расчета показали, что у всех обследованных SPINA-GT находится в пределах нормальных значений и медиана составила 2,56 пмоль/с (2,11-3,16 пмоль/с). Обнаружены повышенные значения SPINA-GD 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 нормальных значений (37,41 нмоль/с (33,60-38,81 нмоль/с)). Между лицами с нормальными значениями и с повышенными значениями SPINA-GD был проведен сравнительный анализ уровней гормонов гипофизарно-тиреоидной оси (Таблица 16).

Таблица 16 – Сравнительный анализ уровней гормонов гипофизарно-тиреоидной оси между группами по значениям SPINA-GD

Гормоны	Нормальные значения SPINA-GD	Повышенные значения SPINA-GD	*p*
ТТГ, мкМЕ/мл	2,08 (1,36; 2,91)	2,04 (1,92; 2,78)	0,676
св.Т3, пмоль/л	5,84 (5,57; 6,41)	6,91 (6,35; 7,26)	0,001
св.Т4, пмоль/л	15,40 (14,95; 16,03)	14,00 (12,55; 15,20)	0,001

В результате этого анализа было обнаружено, что у лиц с повышенными значениями SPINA-GD уровни св.Т3 были выше, а св.Т4 был ниже, что

свидетельствует о повышенной скорости дейодинирования Т4 в Т3. У лиц с нормальными значениями SPINA-GD скорость дейодинирования Т4 в Т3 была медленнее, чем у лиц с повышенными значениями SPINA-GD. Полученные результаты указывают на изменение гомеостаза гормонов щитовидной железы у 62% якутов, проживающих в экстремально холодных условиях центральной Якутии (Рисунок 12). Подобные характерные фенотипические изменения гомеостаза гормонов щитовидной железы были описаны Хатзитомарис и др., как изменения, связанные с аллостазом щитовидной железы 2-го типа (Chatzitomaris et al., 2017).

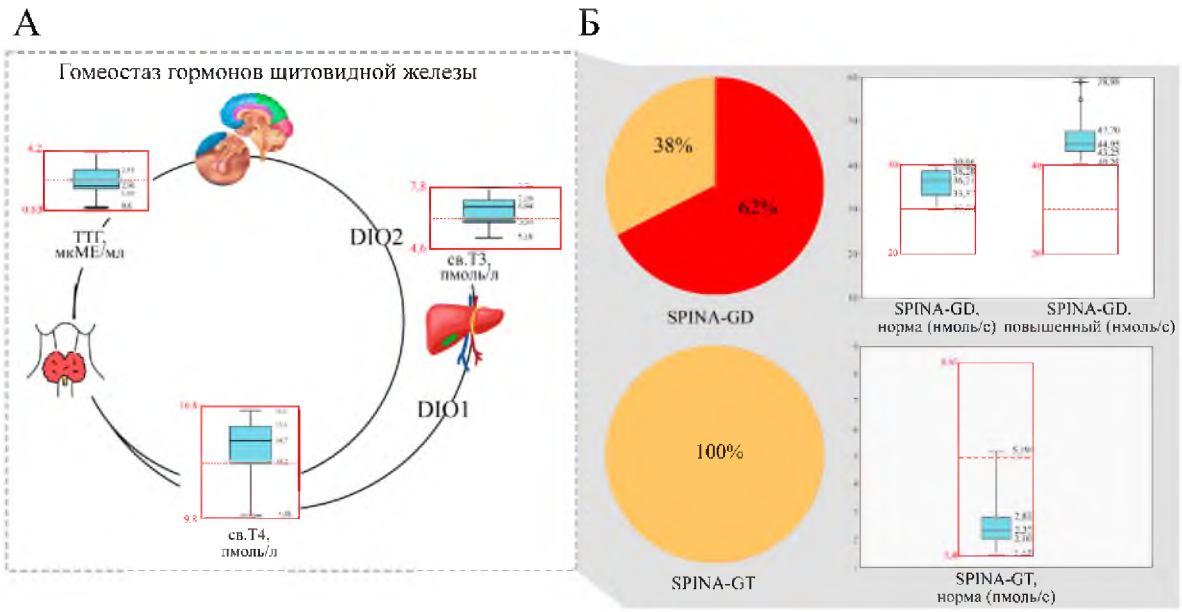


Рисунок 12 – Признаки аллостатической реакции щитовидной железы 2 типа в популяции якутов

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 Thyr; Внутри красных квадратов находятся диаграммы размахов параметров SPINA-GD и SPINA-GT в популяции якутов.

Для обнаружения изменений в уровнях гормонов гипофиз-тиреоидной оси нами были сопоставлены значения Me (Q_{25}; Q_{75}), минимальных и максимальных

значений гормонов ТТГ, св.Т3 и св.Т4 с референсными значениями. В результате этого нами были обнаружены тенденции повышения медианных значений св.Т3 (6,52 пмоль/л), св.Т4 (14,50 пмоль/л) и понижения медианного значения ТТГ (2,20 мкМЕ/мл) от медианы референсных значений (св.Т3 – 6,20 пмоль/л; св.Т4 – 13,30 пмоль/л; ТТГ – 2,42 мкМЕ/мл), но все изменения уровней гормонов были в пределах нормы (Рисунок 12). Полученные результаты о повышенных уровнях св.Т3 и св.Т4 указывают, что в целом у якутов гомеостаз щитовидной железы смещен в сторону аллостаза 2 типа.

Поскольку выборка была отобрана в зимне-весенний период (с декабря по апрель) при температуре атмосферного воздуха от -48°С до -11°С, нормализована по весу (с дефицитом и избытком веса были исключены), полу (все мужчины), возрасту (в возрасте от 18 до 27 лет), по этнической принадлежности (все якуты), уровню здоровья (без острых или хронических заболеваний) причиной возникновения аллостаза щитовидной железы 2-го типа у 62% исследованной выборки может быть воздействие общего стрессового фактора – холода. Выраженная аллостатическая реакция в ответ на холод в нашей выборке, вероятно, связана с молодым возрастом (средний возраст 19 лет), мы предполагаем, что в других возрастных группах данная реакция может проявляться менее интенсивно. Ряд авторов предположили, что подобная аллостатическая реакция щитовидной железы 2-го типа может быть ответом на холодовой стресс (Chatzitomaris et al., 2017; Levy et al., 2023). В настоящей работе впервые было показано наличие аллостаза щитовидной железы 2 типа у якутов, проживающих в экстремально холодном регионе.

Негативные и положительные стороны аллостаза щитовидной железы

В настоящее время трудно определить влияние аллостаза щитовидной железы на здоровье, поскольку доступно мало исследований. Однако из классического представления аллостаза предполагается, что краткосрочный аллостаз проявляет защитное действие, но более продолжительный («аллостатическая перегрузка») может привести к патологии и быть опасным для жизни (McEwen et al., 2003; Chatzitomaris et al., 2017). Поэтому поддержание

баланса между гомеостазом и аллостазом является важным аспектом здоровьесбережения. Хатзитомарис и др., (Chatzitomaris et al., 2017) предполагают, что прямое негативное влияние аллостаза может проявляться только при «аллостатической перегрузке» в терминальных стадиях заболеваний щитовидной железы, таких как тиреоидный шторм и микседематозная кома. Косвенное негативное влияние аллостатической реакции может проявляться при диагностике заболеваний щитовидной железы, которое может создать некоторые трудности для постановки точного диагноза и может вызвать проблемы или осложнения во время лечения (Chatzitomaris et al., 2017). Поскольку высокий базальный уровень св.Т3 и св.Т4 может поддерживаться механизмами аллостатической реакции 2 типа, это может вызвать сложности при диагностике гипотиреозных состояний (невыявление/выявление на поздней стадии).

С другой стороны, аллостатические реакции – это, прежде всего, защитная реакция организма на изменения в окружающей среде или физиологических условий, помогающая ему адаптироваться к этим изменениям (Karatsoreos, 2011). Аллостаз 2 типа гормонов щитовидной железы ранее был зарегистрирован у беременных и лиц с ожирением и трактовался как адаптационный механизм, характеризующийся повышенной секрецией Т4 щитовидной железой и усиленным дейодированием (Chatzitomaris et al., 2017). Мы предполагаем, что в современных условиях гиподинамии и увеличения потребления быстрых углеводов повышенный расход энергии и высокий уровень основного обмена при аллостазе щитовидной железы 2 типа во время холодового стресса может снижать риск развития ожирения и осложнений, связанных с избытком веса (сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2 типа).

3.2.2 Уровни лептина в популяции якутов

Уровень лептина в сыворотке крови проанализирован у 279 человек (185 женщин и 94 мужчин). Установлено, что у женщин уровни лептина 15,30 нг/мл (10,70; 23,30 нг/мл) были в три-пять раз выше (p<0,000), чем у мужчин 3,84 нг/мл (1,60; 8,13 нг/мл). Половые различия также сохранялись (p=0,01) между

женщинами и мужчинами с дефицитом веса, нормой веса и с избытком веса (Таблица 17). В целом, результаты настоящего исследования согласуются с предыдущими исследованиями о половом диморфизме уровней лептина (Sonoda et al., 1991; Considine et al., 1996; Pearez-Brav et al., 1998; Bribiescas et al., 2001; Chan et al., 2003; Nelson et al., 2008; Anastasilakis et al., 2014; Rasmussen-Torvik et al, 2012; Guzman et al., 2014; Maciver et al., 2016; Koca et al., 2018).

Таблица 17 – Оценка уровней лептина между женщинами и мужчинами по группам ИМТ, нг/мл

Группы по ИМТ	Женщины	Мужчины	*p*
Дефицит веса	11,30 (8,53; 15,90)	5,43 (4,47; 6,56)	0,001
Нормальный вес	15,20 (10,78; 22,50)	2,60 (1,49; 5,56)	0,001
Избыточный вес	32,90 (21,38; 47,60)	12,30 (6,00; 22,90)	0,009

Половые различия уровней лептина могут быть обусловлены двумя факторами. Во-первых, более высокий уровень лептина у женщин может быть связан с тем, что они имеют более высокий процент жира в организме, чем мужчины (Smith et al., 2001; Cypess et al., 2009). Известно, что количество лептина в крови прямо пропорционально объему жира в организме (Considine et al., 1996; Chan et al., 2003) и у женщин более высокая скорость производства лептина на единицу массы жировой ткани, чем у мужчин (Hellström et al., 2000). Во-вторых, у женщин и мужчин разная чувствительность тканей и органов к лептину. В исследовании Лицинио и др., (Licinio et al., 1997) было показано, что для поддержания нормальной массы тела женщинам требуется вдвое больше циркулирующего лептина в крови, чем мужчинам. Авторы пришли к выводу, что женщины обладают более высокой устойчивостью к воздействию лептина по сравнению с мужчинами, что приводит к увеличению его выработки у женщин (Licinio et al., 1997). Такая необходимость повышенного содержания лептина в крови у женщин точно не ясна, но возможно, это связано с участием лептина в репродуктивной функции (Saad et al., 1997).

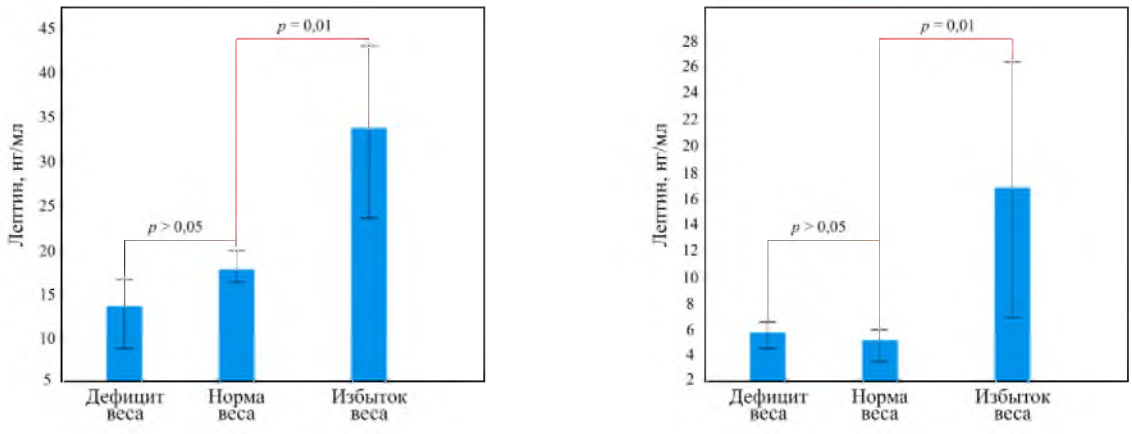
Корреляционный анализ выявил значимые взаимосвязи между весом, ИМТ и ППТ и с уровнем лептина (p=0,01) (Таблица 18), как у мужчин, так и у женщин,

что согласуется с результатами других исследований (Sonoda et al., 1991; Considine et al., 1996; Pearez-Brav et al., 1998; Bribiescas et al., 2001; Chan et al., 2003; Nelson et al., 2008; Rasmussen-Torvik et al, 2012; Anastasilakis et al., 2014; Guzman et al., 2014; Maciver et al., 2016; Koca et al., 2018).

Таблица 18 – Корреляционный анализ (Спирмена) уровней лептина с антропометрическими параметрами

Параметры	Лептин, нг/мл	
	Женщины	Мужчины
Вес, кг	R=0,403 ; p<0,01	R=0,403 ; p<0,01
Рост, см	R=0,08; p=0,160	R=0,028; p=0,21
ИМТ, кг/м^2	R=0,431; p<0,01	R=0,339; p=0,01
ППТ, м^2	R=0,393; p<0,01	R=0,362; p=0,01

В настоящем исследовании мы впервые провели оценку зависимости уровней лептина в сыворотке крови с группами, различающимися по ИМТ (дефицит веса, норма, избыток веса) у здоровых якутов в возрасте от 18 до 30 лет. Нами было обнаружено, что у якутов с избытком веса/ожирением уровень лептина значимо выше, чем у якутов с нормой ИМТ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у якутов с избытком веса наблюдается переизбыток лептина на фоне невосприимчивости к его действию (лептинорезистентность). Однако у якутов с дефицитом веса и нормой веса уровни лептина в сыворотке крови статистически не отличались друг от друга (Рисунок 13).



А б

Рисунок 13 – Уровни лептина у женщин (а) и мужчин (б) в зависимости от ИМТ.

Примечание: * – статистически значимые различия.

Уровень лептина у мужчин, живущих в северных регионах, был выше, чем у мужчин из южных регионов (Nikanorova et al., 2020). Возможно, низкие температуры атмосферного воздуха на севере 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).

3.2.3 Уровни ирисина в популяции якутов

Уровень ирисина в плазме крови у женщин (n=185) составил 7,76 мкл/мл (6,61; 9,53), а у мужчин (n=94) 7,45 мкл/мл (6,77; 8,47). Половых различий не было обнаружено (p=0,133). Обнаружены тенденции повышения уровней ирисина у мужчин с нормальным весом (p=0,08) по сравнению с женщинами с нормальным весом (Таблица 19), но в группах дефицит веса и избыток веса таких различий не выявлено.

Таблица 19 – Уровни ирисина у женщин и мужчин в разных группах по ИМТ, мкг/мл

Группы ИМТ	Женщины	Мужчины	p
Дефицит веса	8,01 (6,93; 9,53)	8,17 (7,40; 8,76)	0,904
Нормальный вес	7,64 (6,46; 9,56)	7,30 (6,62; 8,37)	0,08
Избыточный вес	8,29 (7,28; 8,93)	8,21 (7,63; 9,16)	0,965

Корреляционный анализ не выявил связей между уровнем ирисина и антропометрическими параметрами, как у женщин, так и у мужчин (Таблица 20).

Таблица 20 – Корреляционный анализ (Спирмена) уровней ирисина с антропометрическими параметрами

Параметры	Ирисин	
	Женщины	Мужчины
Вес	R=0,042 ;p=0,572	R=-0,042; p=0,688
Рост	R=0,019; p=0,801	R=0,023; p=0,827
ИМТ	R=0,042; p=0,57	R=-0,005; p=0,961
ППТ	R=0,005; p=0,942	R=-0,041; p=0,699

Результаты нашего исследования показывают, что уровни ирисина в популяции якутов не зависят от пола, веса, роста, ИМТ и ППТ. Результаты других исследований о взаимосвязи ирисина с полом и с ИМТ противоречивы (Huh et al., 2012; Gomar et al., 2012; Liu et al., 2013; Moreno-Navarrete et al., 2013; Al-Daghri et al., 2014; Anastasilakis et al., 2014; Pardo et al., 2014; Jameel et al., 2015; Tang et al., 2015; Perakakis et al., 2017; Sahin-Efe et al., 2018; Ruan et al., 2019).

Таким образом, мы впервые получили данные об уровнях ирисина в крови у якутов, и предполагаем, что ирисин может быть связан с процессами браунинга у людей, проживающих в холодном климате (Nikanorova et al., 2022). В пользу данного предположения свидетельствуют исследования, в которых были обнаружены истинные бурые адипоциты у взрослых жителей Якутии (Томский и др., 2015; Efremova et al., 2020). В Якутии БуЖТ нашли у постмортального тела взрослого мужчины (54 года), который значительную часть рабочего времени проводил вне помещений и подвергался значительному воздействию холода (Томский и др., 2015). Кроме того, в последующих исследованиях у жителей Якутии с помощью гистологии средостенного и околопочечного жира (не классические области расположения БуЖТ) были обнаружены UCP1-позитивные бурые и бежевые адипоциты, что свидетельствует о наличии процесса браунинга висцерального и подкожного жира (Efremova et al., 2020).

3.3 Анализ 20 полиморфных вариантов 15 генов в популяции якутов в сравнении с мировыми частотами и анализ ассоциаций с уровнем гормонов и антропометрическими параметрами

3.3.1 Характеристика исследуемых 20 полиморфных вариантов 15 генов в популяции якутов

В настоящем исследовании проведен молекулярно-генетический анализ 20 полиморфных вариантов 15 генов, вероятно вовлеченных в процессы сократительного и несократительного термогенеза (*UCP1*, *UCP2*, *UCP3*, *UCP4*, *UCP5*, *UCP6*, *FNDC5*, *LEP*, *LEPR*, *PTGS2*, *TRPV1*, *TRPM8*, *BDNF*, *CIDEA* и *PPARGC1α*). Анализ полиморфных вариантов изученных 14 генов показал, что

наблюдаемое распределение частот генотипов соответствует ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга. Исключение составляет распределение частот генотипов полиморфного варианта гена *UCP5*, так как данный ген локализован на Х-хромосоме. Ожидаемая гетерозиготность соответствовала наблюдаемой гетерозиготности (Таблица 21).

Таблица 21 – Частоты генотипов и аллелей 20 полиморфных вариантов 15 генов в популяции якутов (n=279) и их соответствие распределению Харди-Вайнберга

№	SNP	Ген	Генотипы, n			Частота аллелей		HWE		H_{pred}	H_{obs}
								χ^2	*p*		
1	2	3	4			5		6	7	8	9
1	rs1800592	*UCP1*	AA 109	AG 126	GG 44	A 0,62	G 0,38	0,563	0,453	0,473	0,452
2	rs3811787		TT 101	TG 132	GG 46	T 0,60	G 0,40	0,070	0,796	0,480	0,473
3	rs659366	*UCP2*	TT 74	TC 134	CC 71	T 0,51	C 0,49	0,431	0,511	0,499	0,480
4	rs660339	*UCP2*	AA 75	AG 123	GG 81	A 0,49	G 0,51	3,876	0,049	0,499	0,441
5	rs1800849	*UCP3*	TT 85	TC 127	CC 67	T 0,53	C 0,47	2,054	0,152	0,498	0,455
6	rs2075577		AA 124	AG 120	GG 35	A 0,66	G 0,34	0,500	0,479	0,449	0,430
7	rs9472817	*UCP4*	CC 80	CG 128	GG 71	C 0,52	G 0,48	1,852	0,174	0,499	0,459
8	rs1010978	*UCP5*[2]	T 63		C 31	T 0,67	C 0,33	94	3,156	-	-
9	rs9526073	*UCP6*	AA 184	AT 86	TT 9	A 0,81	T 0,19	0,457	0,499	0,308	0,308
10	rs2167270	*LEP*	AA 9	AG 77	GG 193	A 0,17	G 0,83	0,150	0,699	0,282	0,276
11	rs7799039	*LEP*	AA 147	AG 112	GG 20	A 0,73	G 0,27	0,045	0,832	0,394	0,401
12	rs1137101	*LEPR*	AA 6	AG 75	GG 198	A 0,16	G 0,84	0,127	0,722	0,263	0,269
13	rs16835198	*FNDC5*	TT 32	TG 135	GG 112	T 0,36	G 0,64	0,827	0,363	0,461	0,484
14	rs3480		AA 106	AG 146	GG 27	A 0,64	G 0,36	5,299	0,021	0,461	0,523
15	rs689466	*PTGS2*	TT 158	TC 108	CC 13	T 0,76	C 0,24	1,028	0,311	0,365	0,387
16	rs150846	*TRPV1*	AA 24	AG 134	GG 121	A 0,33	G 0,67	2,395	0,122	0,439	0,480
17	rs10166942	*TRPM8*	TT 31	TA 121	AA 127	T 0,33	A 0,67	0,073	0,788	0,442	0,434

Продолжение таблицы 21

1	2	3	4			5		6	7	8	9
18	rs6265	*BDNF*	AA 8	AG 83	GG 188	A 0,18	G 0,82	0,103	0,748	0,295	0,298
19	rs8092502	*CIDEA*	TT 167	TC 100	CC 12	T 0,78	C 0,22	0,379	0,538	0,347	0,358
20	rs12650562	*PPARGC1α*	TT 35	TC 116	CC 128	T 0,33	C 0,67	1,161	0,281	0,444	0,416

Примечание: HWE – распределение Харди-Вайнберга (HWE); ^{2} – анализ частот аллелей проведен только для мужчин (n=94); H_{pred} – ожидаемая гетерозиготность; H_{obs} – наблюдаемая гетерозиготность.

3.3.2 Поиск сигналов естественного отбора к холодному климату

Поиск сигналов естественного отбора к холодному климату произведен для мажорных аллелей 20 полиморфных вариантов 15 генов в популяции якутов. На основе данных о частотах исследуемых аллелей в популяциях из открытых баз данных (dbSNP), литературных источников (Степанов и др., 2017; Козлов и др., 2024) и результатов генотипирования настоящего исследования были составлены географические распределения частот аллелей 20 полиморфных вариантов 15 генов. Повышенная частота аллеля в умеренных и арктических климатических зонах и пониженная частота в теплых зонах считалась положительным сигналом к естественному отбору к холодному климату. Анализ географического распределения частот аллелей выявил сигналы отбора к холодному климату для четырех полиморфных вариантов трех генов: *UCP1* (A аллель rs1800592, T аллель rs3811787), *UCP3* (T аллель rs1800849) и *PPARGC1α* (C аллель rs12650562) (Рисунок 14). Для остальных 16 полиморфных вариантов сигналов естественного отбора к холодному климату не обнаружено. Следует отметить, что полученные результаты могут быть связаны со случайными изменениями частот аллелей, такими как дрейф и поток генов (Gienapp et al., 2008; Pritchard et al., 2010).

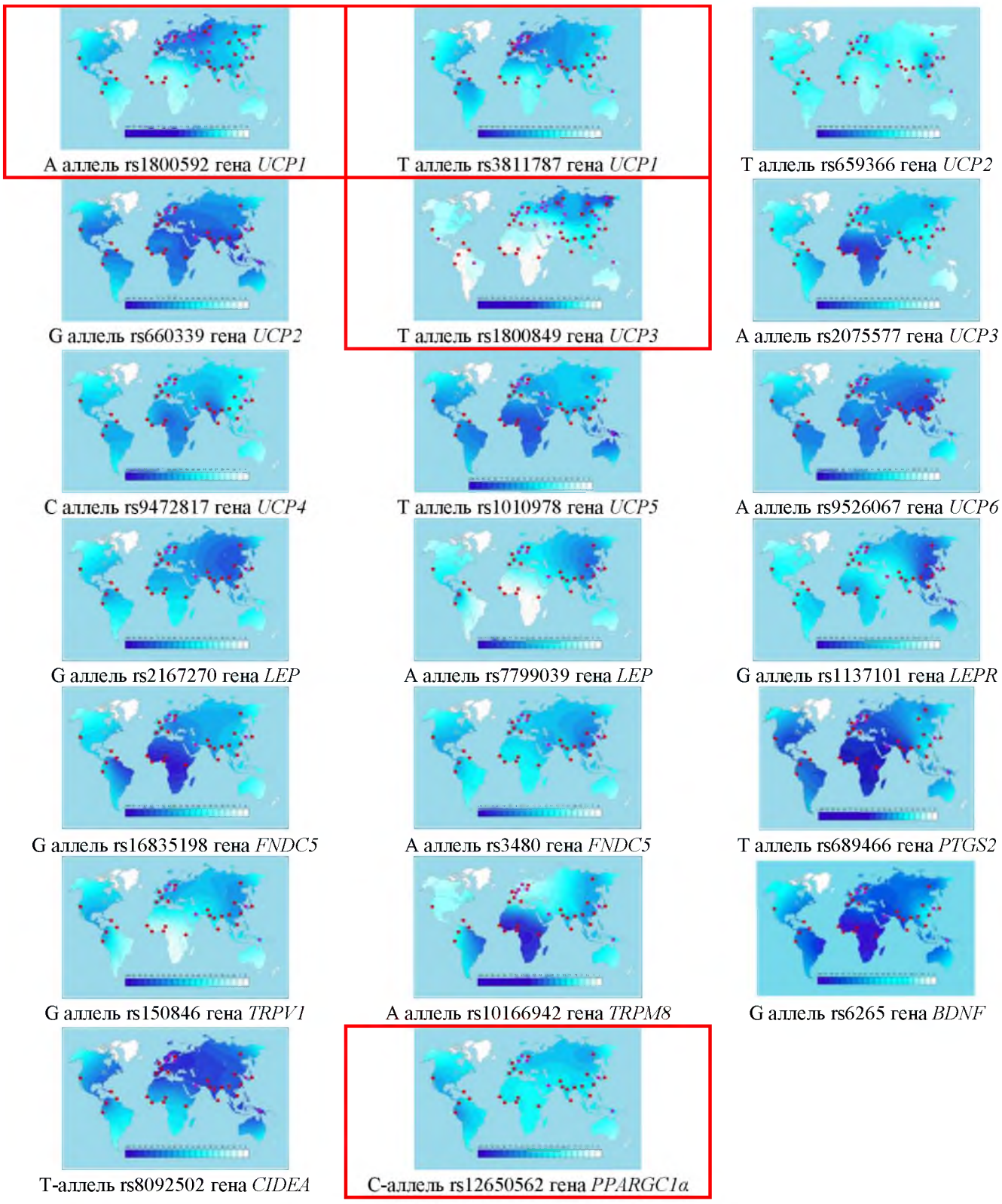


Рисунок 14 – Географическое распределение частоты аллелей 20 полиморфных вариантов генов *UCP1*, *UCP2*, *UCP3*, *UCP4*, *UCP5*, *UCP6*, *FNDC5*, *LEP*, *LEPR*, *PTGS2*, *TRPV1*, *TRPM8*, *BDNF*, *CIDEA*, *PPARGC1α*

В популяции якутов мажорными аллелями полиморфных вариантов гена *UCP1* являются аллель A для rs1800592 (62%) и аллель T для rs3811787 (60%). По данным проекта «1000 Genomes» с высокой частотой эти аллели встречаются в популяциях северной Европы (A аллель rs1800592: GRB = 86%, FIN = 77%; T-аллель rs3811787: GRB = 85%, FIN = 77%), проживающих в умеренно-континентальном климате морского типа и в субарктическом климате, переходящем от морского к континентальному (Рисунок 14). Для полиморфизма rs1800849 гена *UCP3* в популяции якутов мажорным является аллель T (53%). Похожая частота этого аллеля наблюдается у коренных популяций Сибири: хантов (52%), бурятов (48%), коряков (53%), эскимосов (57%) (Степанов и др., 2017). В регионах проживания этих коренных популяций Сибири преобладает внутриконтинентальный климат умеренных широт, где зима считается долгой (6 месяцев). В других регионах мира частота этого аллеля намного ниже и колеблется от 0,04% до 33% (Рисунок 14). В популяции якутов мажорным аллелем rs1265056 гена *PPARGC1α* является аллель C (67%), сходная частота этого аллеля встречается в популяциях финнов (FIN = 54%) и у китайцев-дай (CHS = 60%). В целом, в популяциях проекта «1000 Genomes» аллель C встречается с одинаковой частотой (EAS = 51%; EUR = 49%; SAS = 45%; AMR = 43%; AFR = 45%), но более низкая частота была обнаружена в популяции карибцев из Барбадоса (37%).

3.3.3 Анализ ассоциаций 20 полиморфных вариантов 15 генов с уровнем гормонов гипофизарно-тиреоидной оси, лептина и ирисина в популяции якутов

Анализ ассоциаций 20 полиморфных вариантов 15 генов с уровнем гормонов гипофизарно-тиреоидной оси и параметрами SPINA в популяции якутов

Для нормализации выборки из-за аллостаза щитовидной железы 2 типа из общей выборки мужчин (n=92) были исключены лица с повышенными уровнями св.Т3 и св.Т4 (n=6) и исключены лица, сдавшие кровь весной (n=8). Далее выборка (n=78) была разделена на две группы по медиане св.Т3 (6,52 пмоль/л) для

нормализации выборки из-за полярного Т3 синдрома. В I группу вошли лица со значениями меньше медианы (св.Т3<6,52 пмоль/л), во II группу были включены лица со значениями выше медианы (св.Т3>6,52 пмоль/л). В результате анализа у лиц из I группы обнаружены значимые ассоциации (p<0,05) полиморфизма rs1800849 гена *UCP3*, rs16835198 гена *FNDC5* и rs8092502 гена *CIDEA* с уровнями св.Т3, и rs9526067 гена *UCP6* с уровнями ТТГ (Таблица 22).

Таблица 22– Анализ ассоциаций 20 полиморфных вариантов 15 генов с уровнями гормонов ТТГ, св.Т3 и св.Т4 у лиц из первой группы

SNP, гены	M (Q_{25};Q_{75})			p
1	2			3
UCP1, rs1800592	GG	AG	AA	
ТТГ	2,56 (2,43; 2,62)	2,00 (1,29; 2,66)	2,28 (1,92; 3,02)	0,407
св.Т3	5,71 (5,53; 5,95)	5,87 (5,67; 6,15)	6,15 (5,44; 6,35)	0,364
св.Т4	14,20 (12,30; 14,60)	14,90 (13,6; 15,60)	13,6 (12,35; 14,95)	0,276
UCP1, rs3811787	TT	GT	GG	
ТТГ	2,00 (1,32; 3,03)	2,04 (1,29; 2,91)	2,59 (2,31; 2,89)	0,560
св.Т3	6,15 (5,46; 6,35)	5,90 (5,53; 6,13)	5,93 (5,56; 6,27)	0,735
св.Т4	13,20 (12,30; 15,20)	14,60 (13, 0; 15,40)	14,10 (12,6; 14,55)	0,549
UCP2, rs659366	CC	CT	TT	
ТТГ	2,09 (1,94; 2,56)	2,05 (1,32; 2,62)	2,90 (1,14; 3,35)	0,652
св.Т3	6,00 (5,53; 6,14)	5,97 (5,66; 6,35)	5,90 (5,51; 6,15)	0,775
св.Т4	13,60 (12,40; 14,30)	14,75 (12,3; 15,30)	14,60 (13,0; 15,80)	0,339
UCP2, rs660339	AA	AG	GG	
ТТГ	2,90 (1,14; 3,35)	2,06 (1,32; 2,66)	2,05 (1,94; 2,34)	0,753
св.Т3	5,90 (5,51; 6,15)	5,98 (5,66; 6,35)	5,86 (5,47; 6,14)	0,591
св.Т4	14,60 (13,00; 15,80)	14,60 (12,3; 15,30)	13,85 (11,95; 14,5)	0,392
***UCP3*, rs1800849**	TT	TC	CC	
ТТГ	2,66 (1,14; 2,91)	1,97 (1,55; 3,00)	2,06 (1,29; 2,62)	0,896
св.Т3	**6,14 (5,96; 6,35)**	**5,97 (5,53; 6,20)**	**5,67 (5,42; 5,87)**	**0,05**
св.Т4	15,20 (14,00; 16,40)	13,65 (12,1; 14,80)	14,20 (12,9; 15,40)	0,088
UCP3, rs2075577	GG	GA	AA	
ТТГ	2,46 (1,32; 3,00)	2,09 (1,90; 2,91)	2,04 (1,29; 2,06)	0,778
св.Т3	6,08 (5,81; 6,28)	5,89 (5,53; 6,19)	5,40 (5,25; 6,39)	0,474
св.Т4	14,60 (12,80; 16,10)	14,15 (12,4; 15,10)	14,90 (11,8; 15,30)	0,618
UCP4, rs9472817	GG	GC	CC	
ТТГ	2,09 (1,32; 2,56)	2,06 (1,55; 2,90)	2,25 (1,74; 3,19)	0,769
св.Т3	5,71 (5,53; 6,13)	6,00 (5,53; 6,28)	5,89 (5,67; 6,25)	0,612
св.Т4	14,00 (12,80; 15,80)	14,60 (12,90; 15,1)	14,60 (12,35; 15,4)	0,926
UCP5, rs1010978	C	T		
ТТГ	2,03 (1,25; 2,97)	2,09 (1,55; 2,90)		0,791
св.Т3	6,05 (5,62; 6,32)	5,92 (5,53; 6,19)		0,436
св.Т4	14,60 (12,90; 15,05)	14,25 (12,3; 15,60)		0,728

Продолжение таблицы 22

1	2			3
***UCP6*, rs9526067**	AA	AT	TT	
ТТГ	**2,00 (1,29; 2,62)**	**2,91 (1,99; 3,43)**	-	**0,05**
св.Т3	5,98 (5,51; 6,35)	5,95 (5,79; 6,14)	-	0,686
св.Т4	14,30 (12,10; 15,30)	14,60 (13,2; 15,60)	-	0,437
LEP, rs2167270	AA	AG	GG	0,886
ТТГ	1,351 (0,801; 1,9)	2,09 (1,55; 2,7)	2,09 (1,53; 3,03)	0,824
св.Т3	6,03 (5,87; 6,19)	5,85 (5,51; 6,13)	6,08 (5,66; 6,35)	0,855
св.Т4	13,7 (12; 15,4)	14,3 (12,9; 15,3)	14,6 (12,4; 15,3)	
LEP, rs7799039	AA	AG	GG	
ТТГ	2,12 (1,53; 3)	2,04 (1,55; 2,7)	2,04 (1,55; 2,7)	0,227
св.Т3	5,98 (5,53: 6,35)	5,96 (5,67; 6,15)	5,96 (5,67; 6,15)	0,442
св.Т4	14 (12,8; 15,3)	14,6 (12,4; 15,3)	14,6 (12,4; 15,3)	0,967
LEPR, rs1137101	GG	GA	AA	
ТТГ	2,09 (1,43; 2,96)	1,99 (1,55; 2,90)	-	0,210
св.Т3	5,99 (5,69; 6,35)	5,73 (5,40; 6,13)	-	0,283
св.Т4	14,45 (12,95; 15,35)	13,30 (11,5; 15,3)	-	0,560
***FNDC5*, rs16835198**	GG	GT	TT	
ТТГ	2,28 (1,75; 2,80)	2,03 (1,32; 3,34)	2,52 (1,52; 3,19)	0,956
св.Т3	**5,75 (5,40; 5,99)**	**6,11 (5,71; 6,20)**	**6,41 (6,01; 6,47)**	**0,03**
св.Т4	14,05 (12,05; 15,35)	14,40 (12,4; 15,20)	15,20 (14,6; 16,10)	0,283
FNDC5, rs3480	GG	GA	AA	
ТТГ	2,90 (1,55; 3,16)	2,06 (1,18; 2,66)	2,07 (1,94; 3,41)	0,351
св.Т3	5,79 (5,39; 6,14)	5,87 (5,53; 6,14)	6,15 (5,76; 6,39)	0,212
св.Т4	14,90 (14,0; 16,60)	13,60 (12,1; 15,40)	14,6 (13,65; 15,25)	0,270
PTGS2, rs689466	TT	TC+CC		
ТТГ	2,09 (1,32; 2,70)	2,06 (1,55; 3,16)		0,844
св.Т3	5,98 (5,53; 6,20)	5,85 (5,66; 6,15)		0,348
св.Т4	13,60 (12,30; 15,30)	14,60 (14,0; 15,20)		0,514
TRPV1, rs150846	GG	GA		
ТТГ	1,97 (1,53; 2,91)	2,29 (1,67; 2,85)		0,450
св.Т3	5,93 (5,66; 6,15)	5,98 (5,52; 6,32)		0,890
св.Т4	14,60 (12,40; 15,40)	14,25 (12,65; 15,2)		0,753
TRPM8, rs10166942	AA	AT	TT	
ТТГ	2,00 (1,90; 2,66)	2,37 (1,18; 3,16)	1,53 (1,12; 3,43)	0,777
св.Т3	5,98 (5,53; 6,28)	5,84 (5,67; 6,14)	5,66 (5,51; 6,15)	0,717
св.Т4	14,60 (12,30; 15,40)	14,60 (13,6; 15,40)	13,00 (12,9; 14,00)	0,578
BDNF, rs6265	GG	GA	AA	
ТТГ	2,36 (1,90; 3,16)	2,00 (1,22; 2,45)	-	0,152
св.Т3	5,96 (5,53; 6,15)	5,94 (5,59; 6,32)	-	0,955
св.Т4	14,60 (12,90; 15,30)	13,40 (12,2; 15,35)	-	0,320
***CIDEA*, rs8092502**	CC	TC	TT	
ТТГ	-	2,09 (1,32; 3,00)	2,04 (1,53; 2,91)	0,607
св.Т3	-	**5,53 (5,39; 6,14)**	**6,00 (5,71; 6,35)**	**0,05**
св.Т4	-	14,60 (12,4; 15,80)	14,30 (12,3; 15,30)	0,786
PPARGC1α, rs12650562	TT	TC	CC	
ТТГ	2,28 (2,02; 2,97)	2,03 (1,54; 2,85)	1,92 (1,14; 2,91)	0,505
св.Т3	5,79 (5,41; 5,97)	6,11 (5,75; 6,41)	6,02 (5,53 ;6,19)	0,159
св.Т4	14,60 (13,25; 15,70)	14,45 (12,45; 14,9)	13,60 (12,3; 15,30)	0,545

Примечание: [1] – статистический анализ был проведен с помощью критерия Краскала-Уолиса; жирное выделение –статистически достоверные различия $p<0,05$.

Во II группе (Таблица 23) были обнаружены следующие ассоциации ($p<0,05$): rs3811787 гена *UCP1*, rs1010978 гена *UCP5* и rs10166942 гена *TRPM8* с уровнями св.Т3; rs1800592 гена *UCP1* и rs12650562 гена *PPARGC1α* с уровнями св.Т4; rs3480 гена *FNDC5* и rs150846 гена *TRPV1* с уровнями ТТГ.

Таблица 23 – Анализ ассоциаций 20 полиморфных вариантов 15 генов с уровнями гормонов ТТГ, св.Т3 и св.Т4 у лиц из второй группы

SNP, гены	M (Q_{25};Q_{75})			*p*
1	2			3
***UCP1*, rs1800592**	GG	AG	AA	
ТТГ	2,01 (1,81; 2,44)	1,90 (1,60; 2,00)	2,05 (1,62; 2,65)	0,55
св.Т3	6,91 (6,58; 7,26)	7,03 (6,73; 7,40)	7,12 (6,91; 7,51)	0,25
св.Т4	**13,70 (12,50; 14,40)**	**15,50 (14,6; 15,80)**	**15,05 (14,0; 15,7)**	**0,03**
***UCP1*, rs3811787**	TT	GT	GG	
ТТГ	1,95 (1,62; 2,30)	1,99 (1,89; 2,96)	2,01 (1,60; 2,44)	0,74
св.Т3	**7,25 (6,98; 7,51)**	**6,90 (6,73; 7,37)**	**6,79 (6,55; 7,26)**	**0,02**
св.Т4	15,05 (14,40; 15,70)	15,00 (13,6; 15,70)	13,70 (12,5; 15,60)	0,54
UCP2, rs659366	CC	CT	TT	
ТТГ	1,99 (1,62; 2,65)	1,92 (1,44; 2,03)	2,44 (1,94; 2,69)	0,15
св.Т3	7,04 (6,79; 7,37)	7,25 (6,81; 7,43)	6,91 (6,81; 7,26)	0,77
св.Т4	14,95 (13,60; 15,40)	15,5 (14,25; 15,75)	14,40 (13,9; 14,90)	0,38
UCP2, rs660339	AA	AG	GG	
ТТГ	2,28 (1,92; 2,69)	1,83 (1,28; 2,00)	2,05 (1,62; 2,65)	0,101
св.Т3	6,91 (6,64; 7,26)	7,11 (6,79; 7,40)	7,12 (6,96; 7,54)	0,565
св.Т4	14,00 (13,60; 14,90)	15,50 (14,60; 15,8)	15,25 (13,60; 15,7)	0,132
UCP3, rs1800849	TT	TC	CC	
ТТГ	1,92 (1,65; 2,69)	2,00 (1,65; 2,65)	1,93 (1,62; 2,28)	0,956
св.Т3	7,23 (6,83; 7,45)	7,06 (6,79; 7,37)	7,19 (6,73; 7,26)	0,821
св.Т4	15,40 (14,50; 15,80)	15,40 (14,6; 15,80)	14,00 (13,6; 15,20)	0,106
UCP3, rs2075577	GG	GA	AA	
ТТГ	2,04 (1,96; 2,30)	1,94 (1,60; 2,96)	1,93 (1,62; 2,44)	0,884
св.Т3	7,02 (6,96; 7,18)	6,98 (6,79; 7,49)	7,23 (6,81; 7,40)	0,834
св.Т4	13,60 (13,20; 15,30)	15,40 (14,70; 15,7)	14,50 (13,6; 15,70)	0,254
UCP4, rs9472817	GG	GC	CC	
ТТГ	2,03 (1,93; 2,26)	1,91 (1,62; 2,48)	1,79 (1,28; 3,64)	0,655
св.Т3	7,26 (7,00; 7,45)	7,18 (6,83; 7,36)	6,79 (6,73; 6,96)	0,122
св.Т4	15,05 (14,20; 15,50)	14,70 (13,6; 15,60)	14,85 (13,6; 16,40)	0,847
***UCP5*, rs1010978**	C	T		
ТТГ	1,99 (1,81; 2,96)	1,94 (1,62; 2,28)		0,522
св.Т3	**6,87 (6,64; 7,19)**	**7,26 (6,96; 7,49)**		**0,02**
св.Т4	14,50 (13,70; 15,40)	15,20 (13,9; 15,70)		0,354

Продолжение таблицы 23

1	2			3
UCP6, rs9526067	AA	AT	TT	
ТТГ	1,92 (1,60; 2,21)	2,35 (1,75; 3,71)	-	0,091
св.Т3	7,06 (6,79; 7,26)	7,19 (6,91; 7,54)	-	0,237
св.Т4	14,90 (13,90; 15,60)	15,05 (13,6; 15,70)	-	0,755
LEP, rs2167270	AA+AG		GG	
ТТГ	2,07 (1,58; 2,69)		1,96 (1,75; 2,44)	0,997
св.Т3	6,99 (6,81; 7,36)		7,19 (6,79; 7,40)	0,967
св.Т4	14,85 (13,70; 15,70)		14,90 (13,9; 15,60)	0,215
LEP, rs7799039	AA	AG+GG		
ТТГ	1,99 (1,73; 2,46)	1,94 (1,58; 2,65)		0,881
св.Т3	6,91 (6,69; 7,25)	7,26 (6,91; 7,51)		0,111
св.Т4	14,75 (13,20; 15,70)	15,20 (13,9; 15,60)		0,262
LEPR, rs1137101	GG	GA	AA	
ТТГ	1,98 (1,62; 2,44)	1 1,93 (1,65; 2,65)	-	0,993
св.Т3	6,94 (6,79; 7,45)	7,19 (6,81; 7,37)	-	0,841
св.Т4	14,45 (13,60; 15,30)	15,20 (13,9; 15,70)	-	0,293
FNDC5, rs16835198	GG	GT	TT	
ТТГ	2,04 (1,62; 2,96)	2,00 (1,65; 2,44)	1,93 (1,89; 1,96)	0,895
св.Т3	7,06 (6,91; 7,49)	7,19 (6,81; 7,36)	6,91 (6,79; 7,37)	0,784
св.Т4	15,20 (13,90; 15,60)	14,90 (14,0; 15,70)	12,80 (12,10; 15,4)	0,552
***FNDC5*, rs3480**	GG+GA		AA	
ТТГ	**1,94 (1,60; 2,69)**		**1,98 (1,82; 2,29)**	**0,02**
св.Т3	6,98 (6,79; 7,49)		7,16 (6,85; 7,39)	0,348
св.Т4	14,90 (13,90; 15,60)		15,35 (12,45; 15,7)	0,878
PTGS2, rs689466	TT	TC+CC		
ТТГ	2,01 (1,81; 2,28)	1,93 (1,50; 2,96)		0,500
св.Т3	7,15 (6,83; 7,36)	7,02 (6,79; 7,40)		0,578
св.Т4	14,95 (13,90; 15,70)	14,90 (13,6; 15,60)		0,396
***TRPV1*, rs150846**	GG	GA		
ТТГ	**1,97 (1,89; 2,30)**	**1,96 (1,50; 2,65)**		**0,04**
св.Т3	7,30 (6,91; 7,45)	6,91 (6,79; 7,23)		0,223
св.Т4	15,20 (13,70; 15,70)	14,70 (13,9; 15,60)		0,735
***TRPM8*, rs10166942**	AA	AT+TT		
ТТГ	1,96 (1,58; 2,44)	1,97 (1,70; 2,67)		0,983
св.Т3	**6,83 (6,73; 7,02)**	**7,35 (7,01; 7,52)**		**0,01**
св.Т4	14,60 (13,60; 15,60)	15,30 (14,05; 15,7)		0,144
BDNF, rs6265	GG	GA	AA	
ТТГ	1,92 (1,60; 2,21)	2,28 (1,94; 2,65)	-	0,076
св.Т3	7,01 (6,79; 7,45)	7,18 (6,91; 7,26)	-	0,909
св.Т4	15,40 (13,90; 15,70)	14,70 (13,2; 15,20)	-	0,199
CIDEA, rs8092502	CC	TC	TT	
ТТГ	-	1,93 (1,39; 2,70)	2,00 (1,75; 2,48)	0,552
св.Т3	-	6,94 (6,80; 7,28)	7,23 (6,79; 7,49)	0,656
св.Т4	-	15,4 (13,75; 16,05)	14,70 (13,7; 15,60)	0,170
***PPARGC1α*, rs12650562**	TT+TC		CC	
ТТГ	1,96 (1,75; 2,44)		1,97 (1,61; 2,59)	0,986
св.Т3	6,91 (6,79; 7,23)		7,26 (6,93; 7,44)	0,133
св.Т4	**14,00 (13,60; 15,20)**		**15,50 (14,60;15,70)**	**0,03**

Примечание: [1] – статистический анализ был проведен с помощью критерия Краскала-Уолиса;

Жирное выделение – есть статистически достоверные различия (p<0,05).

Анализ ассоциаций между 20 полиморфными вариантами 15 генов и показателями SPINA-GT и SPINA-GD был проведен у мужчин (n=61) с учетом повышенных уровней св.Т3 и св.Т4, сезонных особенностей (исключены лица, сдавшие кровь весной) и ИМТ (исключены лица с дефицитом и избытком веса). Были обнаружены значимые ассоциации (p<0,05) полиморфного варианта *UCP6* (rs9526067) с SPINA-GT, и полиморфизмов *UCP1* (rs3811787) и *PPARGC1α* (rs12650562) с SPINA-GD (Таблица 24).

Таблица 24 – Анализ ассоциаций SPINA-GT и SPINA-GD между генотипами 20 полиморфных вариантов 15 генов по критерию Крускала-Уоллиса

SNP, гены	M (Q_{25};Q_{75})			p
1	2			3
UCP1, rs1800592	GG	AG	AA	
SPINA-GT	2,32 (1,96; 2,74)	2,64 (2,24; 2,87)	2,27 (2,02; 2,79)	0,321
SPINA-GD	44,59 (43,05; 45,90)	41,06 (36,45; 44,09)	43,39 (40,39; 47,42)	0,180
***UCP1*, rs3811787**	TT	GT	GG	
SPINA-GT	2,46 (2,07; 2,83)	2,37 (2,19; 2,86)	2,28 (1,97; 2,66)	0,615
SPINA-GD	**45,17 (42,52; 47,72)**	**41,06 (35,55; 44,15)**	**44,41 (40,33; 45,23)**	**0,02**
UCP2, rs659366	CC	CT	TT	
SPINA-GT	2,55 (2,19; 2,83)	2,47 (2,11; 2,83)	2,26 (2,00; 2,75)	0,605
SPINA-GD	44,25 (41,28; 47,78)	43,34 (39,81; 46,06)	41,25 (36,78; 45,08)	0,330
UCP2, rs660339	AA	AG	GG	
SPINA-GT	2,26 (1,97; 2,74)	2,36 (2,11; 2,84)	2,71 (2,30; 2,85)	0,387
SPINA-GD	42,28 (37,38; 45,60)	43,32 (39,76; 45,19)	44,98 (41,13; 48,01)	0,519
UCP3, rs1800849	TT	TC	CC	
SPINA-GT	2,36 (1,99; 2,82)	2,55 (2,11; 2,85)	2,37 (2,11; 2,79)	0,865
SPINA-GD	44,40 (40,55; 47,13)	43,26 (40,22; 44,95)	41,14 (37,03; 46,90)	0,545
UCP3, rs2075577	GG	GA	AA	
SPINA-GT	2,60 (2,18; 2,95)	2,35 (2,11; 2,77)	2,37 (2,01; 2,98)	0,941
SPINA-GD	44,06 (40,77; 48,06)	41,64 (38,42; 44,86)	43,85 (41,25; 47,44)	0,229
UCP4, rs9472817	GG	GC	CC	
SPINA-GT	2,55 (2,36; 2,79)	2,27 (2,00; 3,04)	2,25 (2,10; 2,80)	0,543
SPINA-GD	43,32 (41,58; 45,30)	43,64 (39,05; 47,56)	41,06 (36,02; 44,78)	0,439
UCP5, rs1010978	C	T		
SPINA-GT	2,37 (2,11; 2,73)	2,42 (2,01; 2,86)		0,939
SPINA-GD	43,26 (39,65; 45,17)	43,34 (38,64; 47,18)		0,940
***UCP6*, rs9526067**	AA	AT+TT		
SPINA-GT	**2,64 (2,16; 2,99)**	**2,23 (1,90; 2,37)**		**0,03**
SPINA-GD	43,31 (40,13; 46,52)	43,32 (37,99; 45,87)		0,997
LEP, rs2167270	AA	AG	GG	
SPINA-GT	3,14 (2,18; 4,33)	2,54 (2,15; 3,13)	2,36 (2,01; 2,79)	0,496
SPINA-GD	41,90 (39,14; 44,44)	43,42 (38,08; 46,96)	43,32 (39,94; 46,09)	0,909

Продолжение таблицы 24

1	2			3
LEP, rs7799039	AA	AG	GG	
SPINA-GT	2,37 (1,99; 2,76)	2,54 (2,11; 2,93)	2,23 (2,03; 4,04)	0,683
SPINA-GD	43,29 (40,12; 45,93)	43,93 (39,24; 46,69)	40,44 (38,85; 43,35)	0,697
LEPR, rs1137101	GG	GA+AA		
SPINA-GT	2,37 (2,01; 2,79)	2,46 (2,18; 3,11)		0,305
SPINA-GD	43,29 (39,81; 45,93)	43,60 (37,68; 46,48)		0,871
FNDC5, rs16835198	GG	GT	TT	
SPINA-GT	2,46 (2,01; 2,81)	2,37 (2,11; 2,78)	2,36 (2,18; 2,87)	0,996
SPINA-GD	44,40 (39,63; 46,18)	43,32 (39,65; 45,30)	40,98 (37,82; 52,80)	0,984
FNDC5, rs3480	GG	GA	AA	
SPINA-GT	2,01 (1,85; 2,35)	2,64 (2,27; 2,97)	2,23 (2,01; 2,81)	0,084
SPINA-GD	40,50 (37,06; 43,44)	43,32 (38,84; 45,79)	43,39 (40,13; 47,96)	0,461
PTGS2, rs689466	TT	TC	CC	
SPINA-GT	2,37 (2,11; 2,79)	2,57 (2,14; 3,01)	1,99 (1,90; 3,40)	0,727
SPINA-GD	43,43 (38,85; 46,62)	42,62 (37,98; 45,85)	43,32 (41,94; 44,40)	0,845
TRPV1, rs150846	GG	GA+AA		
SPINA-GT	2,57 (2,21; 2,84)	2,26 (1,98; 2,75)		0,077
SPINA-GD	43,35 (37,91; 46,18)	42,97 (39,95; 47,13)		0,952
TRPM8, rs10166942	AA	AT	TT	
SPINA-GT	2,30 (2,00; 2,72)	2,64 (2,18; 2,87)	2,47 (1,94; 2,98)	0,342
SPINA-GD	43,38 (38,46; 46,97)	41,58 (38,82; 45,21)	44,56 (42,27; 46,96)	0,550
BDNF, rs6265	GG	GA	AA	
SPINA-GT	2,50 (2,11; 2,93)	2,57 (2,07; 2,07)	2,12 (1,94; 2,26)	0,152
SPINA-GD	42,60 (38,17; 45,40)	43,43 (40,68; 46,55)	45,78 (41,16; 51,66)	0,437
CIDEA, rs8092502	CC	TC	TT	
SPINA-GT	;	2,37 (1,92; 2,87)	2,45 (2,11; 2,81)	0,676
SPINA-GD	;	43,35 (38,28; 47,13)	43,26 (39,45; 46,02)	0,860
***PPARGC1α*, rs12650562**	TT	TC	CC	
SPINA-GT	2,37 (2,05; 2,67)	2,53 (2,22; 2,72)	2,36 (2,01; 3,24)	0,813
SPINA-GD	**38,82 (36,46; 40,68)**	**44,41 (40,77; 47,23)**	**43,60 (41,01; 47,16)**	**0,01**

Примечание: [1] – статистический анализ был проведен с помощью критерия Краскала-Уолиса; жирное выделение –статистически достоверные различия $p<0,05$.

Анализ ассоциаций 20 полиморфных вариантов 15 генов с уровнем лептина в популяции якутов

Анализ ассоциаций между 20 полиморфными вариантами 15 генов и уровнем лептина был проведен с учетом пола и ИМТ (для мужчин (n=70) и для женщин (n=142) с нормальным весом). Результаты анализа для всех 20 полиморфных вариантов 15 генов представлены в таблице 25. Были обнаружены значимые ассоциации между исследуемыми вариантами генов *UCP1* (rs3811787), *UCP2* (rs660339), *UCP5* (rs1010978) и *BDNF* (rs6265) с уровнем лептина в сыворотке крови (Таблица 25).

Таблица 25 – Анализ ассоциаций уровней лептина между генотипами 20 полиморфных вариантов 15 генов по критерию Крускала-Уоллиса

Ген, SNP	M (Q_{25};Q_{75})			*p*
1	2			3
UCP1, rs1800592	GG	AG	AA	
Ж	13,6 (10,75; 24,4)	14,1 (10,4; 20,75)	17,85 (11; 28,63)	0,144
М	3,98 (1,73; 6,08)	2,97 (1,41; 8,48)	2,44 (1,48; 4,51)	0,879
***UCP1*, rs3811787**	TT	GT	GG	
Ж	**17,9 (14,1; 31,3)**	**13,9 (10,7; 20,4)**	**12,85 (10,65; 23,1)**	**0,04**
М	2,36 (1,36; 4,05)	3,36 (1,54; 9,5)	3,48 (1,65; 6,25)	0,428
UCP2, rs659366	CC	CT	TT	
Ж	13,3 (10; 21,6)	15,3 (10,75; 25,2)	16,95 (12,58; 21,48)	0,526
М	2,05 (1,2; 3,47)	2,92 (1,59; 5,39)	5,08 (1,62; 11,33)	0,095
***UCP2*, rs660339**	AA	AG	GG	
Ж	17 (12,8; 22)	15,1 (10,25; 23,28)	13,9 (10,7; 21,9)	0,661
М	**5,08 (1,8; 12,08)**	**3,13 (1,54; 5,4)**	**2,12 (1,2; 2,99)**	**0,05**
UCP3, rs1800849	TT	TC	CC	
Ж	17,8 (10,35; 24,35)	15,35 (11,73; 22,05)	13,9 (7,93; 23,2)	0,414
М	3,24 (1,47; 10,7)	2,18 (1,34; 6,45)	2,77 (2,12; 4,23)	0,630
UCP3, rs2075577	GG	GA	AA	
Ж	12,75 (7,32; 22,8)	15,45 (11,13; 23,7)	15,6 (10,5; 21,48)	0,439
М	2,39 (1,57; 3,99)	2,4 (1,56; 4,33)	3,51 (1,41; 9,02)	0,889
UCP4, rs9472817	GG	GC	CC	
Ж	19,66 (11,9; 23,7)	17,98 (10,15; 22,13)	17,85 (11; 21,3)	0,5465
М	4,85 (1,52; 5,13)	4,18 (1,51;5,57)	6,58 (1,54; 7,40)	0,9729
***UCP5*, rs1010978**	C	T		
М	**7,06 (2,30; 11,28)**	**3,78 (1,40; 4,14)**		**0,02**
UCP6, rs9526073	AA	AT+TT		
Ж	16 (11,85; 21,95)	13 (8,53; 22,6)		0,09
М	2,4 (1,48; 5,06)	3,34 (1,51; 5,61)		0,4771
LEP, rs2167270	AA	AG	GG	
Ж	17,98 (14,13; 21,05)	18,39 (11,20; 22,20)	18,29 (10,80; 22,50)	0,9533
М	3,05 (2,21; 3,46)	5,03 (1,41; 5,11)	5,15 (1,49; 6,25)	0,9123
LEP, rs7799039	AA	AG	GG	
Ж	18,56 (10,90; 22,00)	18,01 (10,85; 22,28)	18,06 (10,85; 23,15)	0,8097
М	3,52 (1,44; 4,07)	6,31 (1,58; 8,99)	3,05 (2,21; 3,46)	0,4253
LEPR, rs1137101	GG	GA	AA	
Ж	16,45 (10,87; 23,23)	13,9 (10,15; 21,15)	13,6 (11,7; 30,05)	0,61
М	2,12 (1,4; 5,31)	3,72 (1,98; 9,02)	3,34 (1,95; 4,53)	0,45
FNDC5, rs3480	GG	GA	AA	
Ж	13 (9,08; 18,93)	15,35 (7,29; 26,53)	15,6 (11,23; 22,5)	0,684
М	5,32 (2,11; 8,51)	2,54 (1,47; 7,18)	1,95 (1,37; 4,51)	0,348
FNDC5, rs16835198	GG	TG	TT	
Ж	14,2 (10,9; 22,0)	15,8 (11,0;23,2)	14,6 (10,6; 21,6)	0,884
М	3,95 (2,1; 9,1)	2,3 (1,5; 5,1)	2,465 (1,2; 4,1)	0,337
PTGS2, rs689466	TT	TC	CC	
Ж	15,2 (10,7; 23,63)	16 (11; 21,6)	13,5 (11,8; 22)	0,814
М	1,99 (1,37; 3,62)	4,8 (2,04; 9,04)	2,92 (1,44; 7,7)	0,07

Продолжение таблицы 25

1	2			3
TRPV1, rs150846	GG	GA	AA	
Ж	14 (9,95; 22,58)	15,9 (10,7; 23,7)	17,8 (12,38; 20,4)	0,411
М	2,54 (1,46; 5,39)	2,4 (1,51; 8,63)	5,38 (4,33; 6,43)	0,459
TRPM8, rs10166942	AA	AT	TT	
Ж	18,25 (10,8; 22,5)	18,06 (11,75; 22,43)	19,48 (8,69; 17,55)	0,372
М	4,99 (1,56; 6,43)	5,35 (1,53; 5,64)	2,73 (1,46; 4,20)	0,7010
***BDNF*, rs6265**	GG	GA	AA	
Ж	**17,7 (12,3; 23,7)**	**11,5 (8,03; 17,6)**	НД	**0,002**
М	3,35 (1,52; 8,55)	2,3 (1,37; 3,25)	3,34 (1,9; 11,5)	0,315
CIDEA, rs8092502	CC	TC	TT	
Ж	16,95 (8,83; 26,3)	14,5 (7,23; 21,75)	15,8 (7,62; 23,35)	0,595
М	НД	3,77 (1,36; 8,72)	2,4 (1,5; 5,4)	0,913
PPARGC1α, rs12650562	TT	TC	CC	
Ж	12,3 (7,29; 21,2)	17,15 (10,88; 23,73)	15,1 (11; 22,3)	0,306
М	1,93 (1,29; 2,86)	2,94 (1,5; 8,99)	2,95 (1,44; 5,4)	0,627

Примечание: [1] – статистический анализ был проведен с помощью критерия Краскала-Уолиса; жирное выделение – есть статистически достоверные различия $p<0,05$.

Анализ ассоциаций 20 полиморфных вариантов 15 генов с уровнем ирисина в популяции якутов

Анализ ассоциаций между 20 полиморфными вариантами 15 генов и уровнем ирисина был проведен с учетом пола и ИМТ (для мужчин (n=60) и для женщин (n=142) с нормальным весом) (Таблица 26). Были обнаружены значимые ассоциации между полиморфными вариантами генов *UCP1* (rs1800592), *UCP3* (rs1800849) и *PTGS2* (rs689466) с уровнем ирисина в плазме крови.

Таблица 26 – Анализ ассоциаций уровней ирисина между генотипами 20 полиморфных вариантов 15 генов по критерию Крускала-Уоллиса

Ген, SNP	M (Q_{25};Q_{75})			*p*
1	2			3
***UCP1*, rs1800592**	GG	AG	AA	
Ж	7,69 (7,09; 11,39)	7,64 (6,61; 9,27)	7,65 (6,13; 10,45)	0,588
М	**8,24 (7,81; 8,85)**	**7,10 (6,31; 7,45)**	**7,33 (6,46; 7,82)**	**0,02**
UCP1, rs3811787	TT	GT	GG	
Ж	8,5 (6,38; 10,74)	7,52 (6,25; 9,12)	7,82 (7,1; 9,71)	0,294
М	7,45 (6,14; 8,58)	7,36 (6,89; 8,7)	7,36 (7,1; 8,3)	0,955
UCP2, rs659366	CC	CT	TT	
Ж	8,58 (6,46; 10,65)	7,52 (6,37; 9,53)	7,59 (6,53; 9,67)	0,895
М	7,45 (6,62; 8,59)	7,45 (7,1; 8,48)	7,3 (6; 8,66)	0,663
UCP2, rs660339	AA	AG	GG	
Ж	7,61 (6,58; 9,61)	7,75 (6,3; 9,54)	7,74 (6,46; 9,92)	0,972
М	7,3 (6,32; 8,63)	7,45 (6,72; 8,55)	7,45 (6,85; 8,87)	0,708

Продолжение таблицы 26

1	2			3
***UCP3*, rs1800849**	TT	TC	CC	
Ж	**8,34 (7,12; 10,56)**	**7,37 (6,16; 8,82)**	**8,38 (6,25; 10,74)**	**0,04**
М	7,36 (6,5; 8,66)	7,39 (6,62; 8,55)	7,47 (6,89; 8,03)	0,786
UCP3, rs2075577	GG	GA	AA	
Ж	8,99 (7,7; 11,33)	7,42 (6,24; 9,44)	7,59 (6,46; 9,63)	0,092
М	7,47 (6,14; 8,83)	7,45 (7,1; 8,48)	7,33 (6,16; 8,68)	0,672
UCP4, rs9472817	GG	GC	CC	
Ж	7,94 (6,58; 9,05)	8,26 (6,23; 9,49)	9,03 (7,09; 11,02)	0,2243
М	7,43 (6,81; 7,77)	7,83 (6,78; 8,78)	7,59 (6,85; 8,35)	0,9263
UCP5, rs1010978	C	T		
М	7,32 (6,81; 8,33)	7,84 (6,81; 8,72)		0,4946
UCP6, rs9526073	AA	AT+TT		
Ж	7,68 (6,55; 9,53)	7,27 (6,38; 9,84)		0,739
М	7,45 (6,77; 8,75)	7,27 (6,57; 7,45)		0,1181
LEP, rs2167270	AA	AG	GG	
Ж	7,61 (5,97; 9,24)	7,84 (6,35; 8,54)	8,72 (6,71; 9,92)	0,2123
М	8,69 (7,70; 10,30)	7,33 (6,89; 7,73)	7,66 (6,81; 8,58)	0,3786
LEP, rs7799039	AA	AG	GG	
Ж	8,90 (6,90; 9,93)	7,88 (6,30; 8,71)	7,49 (6,64; 8,42)	0,1164
М	7,88 (6,72; 8,70)	7,35 (6,89; 8,02)	8,69 (7,70; 10,3)	0,2464
LEPR, rs1137101	GG	GA	AA	
Ж	7,66 (5,37; 9,57)	8,11 (5,58; 9,86)	5,08 (4,7; 7,5)	0,348
М	7,27 (6,47; 8,72)	7,49 (7,25; 8,45)	7,45 (7,1; 8,2)	0,561
FNDC5, rs3480	GG	GA	AA	
Ж	7,43 (6,24; 10,21)	8,35 (6,94; 9,9)	7,4 (6,17; 9,33)	0,202
М	6 (5,18; 7,6)	7,45 (7,1; 8,55)	7,45 (6,67; 9,06)	0,111
FNDC5, rs16835198	GG	TG	TT	
Ж	7,63 (6,17; 9,53)	7,82 (6,91; 9,78)	8,29 (5,85; 10,07)	0,531
М	7,49 (6,15; 8,68)	7,45 (7,1; 8,75)	7,1 (6,62; 7,45)	0,235
***PTGS2*, rs689466**	TT	TC	CC	
Ж	7,6 (6,49; 9,53)	8,21 (6,36; 10,07)	8,56 (6,71; 9,61)	0,987
М	**8,03 (7,27; 9,1)**	**7,17 (6,27; 7,48)**	**7,06 (6,03; 8,1)**	**0,02**
TRPV1, rs150846	GG	GA	AA	
Ж	7,6 (6,49; 9,45)	7,74 (6,46; 10,07)	7,61 (6,04; 8,63)	0,682
М	7,49 (7,1; 8,42)	7,27 (6,03; 8,75)	7,79 (7,63; 7,94)	0,554
TRPM8, rs10166942	AA	AT	TT	
Ж	8,66 (6,71; 9,68)	7,95 (6,37; 9,11)	9,28 (6,68; 11,02)	0,5172
М	7,55 (6,93; 8,68)	7,75 (6,81; 8,17)	7,59 (6,57; 8,61)	0,9339
BDNF, rs6265	GG	GA	AA	
Ж	7,63 (6,55; 9,57)	8,29 (6,12; 10,19)	НД	0,995
М	7,45 (7,1; 8,58)	7,49 (6,1; 8,98)	7,1 (5,52; 7,45)	0,154
CIDEA, rs8092502	CC	TC	TT	
Ж	9,08 (7,22; 9,54)	7,69 (6,15; 9,8)	7,63 (6,71; 9,66)	0,525
М	НД	7,45 (7,06; 8,25)	7,45 (6,47; 8,65)	0,972
PPARGC1α, rs12650562	TT	TC	CC	
Ж	8,21 (6,46; 9,26)	8,52 (6,79; 9,92)	7,45 (6,17; 9,66)	0,393
М	8,2 (6,77; 9,96)	7,39 (6,14; 8,44)	7,45 (7,06; 8,47)	0,478

Примечание: [1] – статистический анализ был проведен с помощью критерия Краскала-Уолиса; жирное выделение – статистически достоверные различия $p<0,05$.

3.3.4 Анализ ассоциаций 20 полиморфных вариантов 15 генов с антропометрическими параметрами в популяции якутов

Анализ ассоциаций между 20 полиморфными вариантами 15 генов и антропометрическими параметрами (вес, рост, ИМТ и ППТ) был проведен для общей выборки лиц (n=279). У женщин обнаружены значимые ассоциации полиморфного варианта *UCP3* (rs1800849) с ростом и ППТ, у *BDNF* (rs6265) с ИМТ (Таблица 27).

Таблица 27 – Анализ ассоциаций между генотипами 20 полиморфных вариантов 15 генов с весом, ростом, ИМТ и ППТ у женщин по критерию Крускала-Уоллиса

Ген, SNP	M (Q_{25};Q_{75})			*p*
1	2			3
UCP1, rs1800592	GG	AG	AA	
Вес, кг	55 (50; 65)	54 (48; 60)	55,5 (51; 60)	0,569
Рост, см	160 (156; 165)	161 (157; 165)	160 (157; 165)	0,818
ИМТ, кг/м^2	20,82 (19,83; 24,24)	20,9 (19,33; 22,53)	21,36 (19,72;22,83)	0,319
ППТ, м^2	1,55 (1,46;1,65)	1,58 (1,47; 1,68)	1,58 (1,51; 1,64)	0,686
UCP1, rs3811787	TT	GT	GG	
Вес, кг	56 (50; 60)	54 (48,5; 60)	55 (50; 60)	0,782
Рост, см	160 (158; 165)	160 (157; 165)	163 (156; 165)	0,953
ИМТ, кг/м^2	21,33 (19,81; 23,83)	21,05 (19,47; 22,62)	20,86 (19,33;22,58)	0,632
ППТ, м^2	1,57 (1,48; 1,67)	1,56 (1,47; 1,6)	1,56 (1,49; 1,65)	0,846
UCP2, rs659366	CC	CT	TT	
Вес, кг	56 (50; 60)	54 (48; 60)	54,5 (51; 61)	0,229
Рост, см	160 (157; 164)	160 (157; 164)	163 (158; 167)	0,254
ИМТ, кг/м^2	21,3 (20,28; 23,31)	21,21 (19,29; 22,48)	20,81 (19,6; 23,57)	0,232
ППТ, м^2	1,59 (1,47; 1,66)	1,55 (1,46; 1,64)	1,58 (1,50; 1,68)	0,217
UCP2, rs660339	AA	AG	GG	
Вес, кг	55 (51; 60)	54 (49; 60)	56 (50; 60)	0,367
Рост, см	163 (158; 168)	160 (157; 164)	160 (157; 164)	0,184
ИМТ, кг/м^2	20,8 (19,71; 23,42)	21,23 (19,29; 22,57)	21,3 (20,2; 23,05)	0,427
ППТ, м^2	1,58 (1,52; 1,67)	1,54 (1,46; 1,64)	1,59 (1,47; 1,66)	0,309
***UCP3*, rs1800849**	TT	TC	CC	
Вес, кг	54 (48; 57)	55 (50; 60)	55,5 (52; 60)	0,08
Рост, см	**160 (156; 164)**	**160 (157; 164,5)**	**162 (159; 167,5)**	**0,04**
ИМТ, кг/м^2	21,05 (19,61; 21,99)	21,46 (19,47; 23,15)	21,07 (19,81;22,58)	0,476
ППТ, м^2	**1,55 (1,45; 1,61)**	**1,58 (1,47; 1,67)**	**1,58 (1,52; 1,68)**	**0,05**
UCP3, rs2075577	GG	GA	AA	
Вес, кг	55 (50; 60)	57 (50; 60)	54 (48; 58,5)	0,220
Рост, см	161,5 (158; 167)	160 (157; 165)	160,5 (157; 165)	0,372
ИМТ, кг/м^2	20,83 (19,49; 22,03)	21,63 (19,65; 23,15)	20,97 (19,49;22,29)	0,174
ППТ, м^2	1,56 (1,50; 1,64)	1,60 (1,48; 1,66)	1,55 (1,46; 1,64)	0,310

Продолжение таблицы 27

1	2			3
UCP4, rs9472817	GG	GC	CC	
Вес, кг	55,5 (48; 60)	55 (51; 60)	55 (49; 61)	0,845
Рост, см	161 (157; 165)	160 (157; 164,5)	161 (157; 166)	0,700
ИМТ, кг/м^2	20,8 (18,67; 22,83)	21,32 (19,92; 22,97)	21,09(19,49;23,05)	0,448
ППТ, м^2	1,57 (1,44; 1,65)	1,56 (1,49; 1,64)	1,57 (1,47; 1,66)	0,814
UCP6, rs9526073	AA	AT+TT		
Вес, кг	55 (49; 60)	55 (51; 60)		0,592
Рост, см	160 (157; 165)	160 (156,25; 164)		0,634
ИМТ, кг/м^2	21,05 (19,48; 22,83)	21,24 (19,94; 23)		0,394
ППТ, м^2	1,57 (1,47; 1,64)	1,56 (1,48; 1,67)		0,873
LEP, rs2167270	AA	AG	GG	
Вес, кг	48 (42; 54)	55 (50; 60)	55 (50; 60)	0,126
Рост, см	155 (154; 157)	161 (157; 167)	160 (157;165)	0,128
ИМТ, кг/м^2	19,13 (18,67; 19,47)	21,37 (19,61; 22,58)	21,23(19,65;23,15)	0,235
ППТ, м^2	1,44 (1,32; 1,57)	1,59 (1,50; 1,65)	1,61 (1,54;1,69)	0,100
LEP, rs7799039	AA	AG	GG	
Вес, кг	54 (49; 60)	55 (50; 60)	55 (50; 60)	0,667
Рост, см	160 (157; 165)	160,5 (157; 165)	158 (154; 164)	0,289
ИМТ, кг/м^2	21,28 (19,63; 23,05)	20,86 (19,61; 22,83)	21,08(19,13;23,44)	0,997
ППТ, м^2	1,56 (1,48; 1,65)	1,59 (1,49; 1,66)	1,57 (1,46; 1,65)	0,519
LEPR, rs1137101	GG	GA	AA	
Вес, кг	55 (50; 60)	54 (48; 60)	55 (48; 65)	0,483
Рост, см	160 (157; 165)	160 (155; 165)	159 (158; 165)	0,761
ИМТ, кг/м^2	21,14 (19,49; 23,05)	21,17 (19,85; 22,31)	22,03(18,99;23,88)	0,756
ППТ, м^2	1,58 (1,49; 1,65)	1,55 (1,46; 1,65)	1,56 (1,50; 1,65)	0,491
FNDC5, rs3480	GG	GA	AA	
Вес, кг	55 (49; 58,5)	54 (49; 60)	56 (50; 60)	0,468
Рост, см	160 (154,5; 161,5)	160 (157; 165)	162 (157; 165)	0,243
ИМТ, кг/м^2	21,21 (19,65; 23,62)	21,05 (19,47; 22,76)	21,33(19,72;23,05)	0,696
ППТ, м^2	1,55 (1,49; 1,63)	1,55 (1,47; 1,64)	1,59 (1,47; 1,68)	0,979
FNDC5, rs16835198	GG	TG	TT	
Вес, кг	55 (50; 60)	55 (49; 60)	54,5 (48; 62)	0,938
Рост, см	160 (157; 165)	160 (157; 165)	163 (157; 166)	0,724
ИМТ, кг/м^2	21,36 (19,71; 23,23)	21,07 (19,63; 22,58)	20,55 (19,3; 22,41)	0,482
ППТ, м^2	1,57 (1,49; 1,64)	1,56 (1,47; 1,65)	1,57 (1,44; 1,69)	0,426
PTGS2, rs689466	TT	TC	CC	
Вес, кг	55 (50; 60)	55 (49; 60)	54 (50; 58)	0,892
Рост, см	160 (157; 165)	161 (158; 165)	161 (153; 167)	0,360
ИМТ, кг/м^2	21,36 (19,71; 23,15)	20,9 (19,43; 22,58)	21,33(19,49;21,36)	0,578
ППТ, м^2	1,56 (1,47; 1,65)	1,59 (1,48; 1,66)	1,55 (1,48; 1,62)	0,828
TRPV1, rs150846	GG	GA	AA	
Вес, кг	55 (50; 60)	55 (49; 60)	52,5 (48; 60)	0,527
Рост, см	160 (156; 166)	160 (157; 165)	160 (158; 164)	0,953
ИМТ, кг/м^2	21,26 (20,28; 22,83)	20,99 (19,38; 23,15)	21,04(18,49;22,22)	0,462
ППТ, м^2	1,59 (1,48; 1,65)	1,57 (1,47; 1,65)	1,52 (1,47; 1,64)	0,616

Продолжение таблицы 27

1	2			3
TRPM8, rs10166942	AA	AT	TT	
Вес, кг	55 (48; 59)	55,5 (48; 63)	55 (51; 58)	0,584
Рост, см	160 (158; 165)	161 (156; 167)	159 (155; 167)	0,895
ИМТ, кг/м^2	20,89 (19,34; 23,05)	21,05 (19,83; 23,88)	21,43 (20,8; 21,88)	0,793
ППТ, м^2	1,56 (1,47; 1,64)	1,58 (1,48; 1,67)	1,54 (1,48; 1,67)	0,691
***BDNF*, rs6265**	GG	GA	AA	
Вес, кг	55 (50; 60)	55 (50; 60)	64	0,321
Рост, см	160 (157; 164)	162 (158; 167)	160	0,365
ИМТ, кг/м^2	**21,36 (19,65; 23,05)**	**20,73 (19,43; 22,03)**	**25**	**0,04**
ППТ, м^2	1,57 (1,47; 1,66)	1,55 (1,47; 1,64)	1,98	0,405
CIDEA, rs8092502	CC	TC	TT	
Вес, кг	56,5 (52; 60)	55,5 (50; 60)	55 (48; 60)	0,569
Рост, см	159 (157; 164)	160 (157; 166)	160 (157; 164)	0,347
ИМТ, кг/м^2	22,05 (19,33; 24,34)	21,07 (19,68; 22,8)	21,26 (19,49;23,05)	0,709
ППТ, м^2	1,59 (1,52; 1,64)	1,58 (1,48; 1,67)	1,55 (1,46; 1,65)	0,494
PPARGC1α, rs12650562	TT	TC	CC	
Вес, кг	56 (50; 62)	55 (50; 60)	54 (48; 60)	0,655
Рост, см	160 (157; 166)	160 (157; 167)	160 (157; 164)	0,833
ИМТ, кг/м^2	21,33 (20,31; 23,7)	21,3 (19,49; 23,15)	20,9 (19,49; 22,58)	0,692
ППТ, м^2	1,59 (1,46; 1,69)	1,57 (1,48; 1,66)	1,56 (1,46; 1,64)	0,702

Примечание: [1] – статистический анализ был проведен с помощью критерия Краскала-Уолиса; Жирное выделение –статистически достоверные различия $p<0,05$.

У мужчин обнаружены значимые ассоциации полиморфного варианта гена *UCP2* (rs660339) и *FNDC5* (rs16835198) с ИМТ, и полиморфизом гена *UCP4* (rs9472817) с весом, ИМТ и ППТ (Таблица 28).

Таблица 28 – Анализ ассоциаций между генотипами 20 полиморфных вариантов 15 генов с весом, ростом, ИМТ и ППТ у мужчин по критерию Крускала-Уоллиса

Ген, SNP	M (Q_{25};Q_{75})			*p*
1	2			3
UCP1, rs1800592	GG	AG	AA	
Вес, кг	70 (63; 74)	67 (58; 72)	67 (59; 73)	0,531
Рост, см	173 (170; 180)	173 (170; 177)	173 (171; 175)	0,847
ИМТ, кг/м^2	23 (21; 25)	22 (20; 24)	22 (20; 24)	0,612
ППТ, м^2	1,83 (1,74; 1,89)	1,81 (1,65; 1,89)	1,79 (1,68; 1,88)	0,491
UCP1, rs3811787	TT	GT	GG	
Вес, кг	66 (56; 71)	67 (60; 75)	70 (63; 73)	0,604
Рост, см	173 (170; 175)	175 (172; 179)	172 (169; 175)	0,108
ИМТ, кг/м^2	22 (20; 24)	22 (20; 24)	23 (21; 24)	0,557
ППТ, м^2	1,79 (1,63; 1,84)	1,81 (1,68; 1,92)	1,83 (1,73; 1,88)	0,514

Продолжение таблицы 28

1	2			3
UCP2, rs659366	CC	CT	TT	
Вес, кг	66 (60; 69)	66 (55; 72)	71 (65; 75)	0,069
Рост, см	172 (169; 175)	173 (171; 177)	173 (170; 179)	0,261
ИМТ, кг/м^2	22 (20; 24)	21 (19; 24)	24 (22; 25)	0,06
ППТ, м^2	1,76 (1,69; 1,82)	1,79 (1,62; 1,88)	1,84 (1,79; 1,93)	0,083
***UCP2,* rs660339**	AA	AG	GG	
Вес, кг	70 (65; 75)	66 (54; 73)	65 (60; 69)	0,078
Рост, см	173 (170; 178)	173 (171; 177)	173 (170; 175)	0,531
ИМТ, кг/м^2	**24 (22; 25)**	**21 (19; 24)**	**22 (20; 23)**	**0,05**
ППТ, м^2	1,83 (1,78; 1,92)	1,79 (1,59; 1,88)	1,75 (1,69; 1,82)	0,101
UCP3, rs1800849	TT	TC	CC	
Вес, кг	67 (59; 74)	65 (58; 72)	68 (65; 74)	0,390
Рост, см	173 (169; 175)	173 (171; 178)	172 (171; 177)	0,496
ИМТ, кг/м^2	23 (20; 24)	21 (20; 24)	23 (21; 24)	0,311
ППТ, м^2	1,79 (1,64; 1,90)	1,79 (1,65; 1,87)	1,81 (1,75; 1,92)	0,414
UCP3, rs2075577	GG	GA	AA	
Вес, кг	67 (60; 68)	67 (60; 72)	68 (60; 75)	0,786
Рост, см	172 (171; 174)	173 (170; 176)	175 (170; 178)	0,542
ИМТ, кг/м^2	22 (21; 23)	22 (20; 24)	23 (20; 24)	0,895
ППТ, м^2	1,79 (1,68; 1,81)	1,80 (1,70; 1,88)	1,81 (1,66; 1,92)	0,754
***UCP4,* rs9472817**	GG	GC	CC	
Вес, кг	**67 (58; 70)**	**70 (62; 76)**	**63 (55; 68)**	**0,05**
Рост, см	172 (170; 175)	173 (171; 178)	173 (171; 177)	0,311
ИМТ, кг/м^2	**22 (20; 24)**	**23 (21; 25)**	**21 (20; 22)**	**0,04**
ППТ, м^2	**1,79 (1,66; 1,83)**	**1,84 (1,70; 1,95)**	**1,76 (1,60; 1,81)**	**0,05**
UCP5, rs1010978	C	T		
Вес, кг	70 (67; 74)	65 (58; 73)		0,081
Рост, см	173 (172; 175)	173 (170; 177)	-	0,672
ИМТ, кг/м^2	23 (21; 24)	21 (20; 24)		0,099
ППТ, м^2	1,83 (1,79; 1,89)	1,75 (1,65; 1,89)		0,081
UCP6, rs9526073	AA	AT+TT		
Вес, кг	68 (60; 75)	67 (55; 70)		0,199
Рост, см	173 (170; 176)	173 (170; 176)	-	0,429
ИМТ, кг/м^2	22,47 (20,37; 24,49)	22,46 (18,91; 23,39)		0,199
ППТ, м^2	1,81 (1,70; 1,92)	1,80 (1,63; 1,82)		0,514
LEP, rs2167270	AA	AG	GG	
Вес, кг	70 (63; 74)	68 (59; 70)	67 (60; 73)	0,945
Рост, см	175 (170; 177)	173 (170; 175)	173 (171; 176)	0,651
ИМТ, кг/м^2	23 (21; 24)	23 (20; 24)	22 (20; 24)	0,908
ППТ, м^2	1,84 (1,75; 1,89)	1,79 (1,66; 1,82)	1,80 (1,68; 1,89)	0,889
LEP, rs7799039	AA	AG	GG	
Вес, кг	67 (58; 75)	68 (60; 72)	66 (53; 73)	0,709
Рост, см	173 (171; 177)	173 (170; 176)	170 (162; 176)	0,420
ИМТ, кг/м^2	22 (20; 24)	23 (20; 24)	21 (18; 24)	0,778
ППТ, м^2	1,80 (1,67; 1,92)	1,80 (1,70; 1,87)	1,80 (1,57; 1,84)	0,666

Продолжение таблицы 28

1	2			3
LEPR, rs1137101	GG	GA	AA	
Вес, кг	67 (58; 73)	68 (61; 74)	67 (66; 69)	0,890
Рост, см	173 (170; 175)	174 (171; 177)	180 (176; 183)	0,264
ИМТ, кг/м^2	22 (20; 24)	23 (20; 24)	22 (20; 22)	0,710
ППТ, м^2	1,80 (1,65; 1,89)	1,80 (1,71; 1,90)	1,82 (1,80; 1,84)	0,813
FNDC5, rs3480	GG	GA	AA	
Вес, кг	74 (62; 75)	68 (62; 72)	63 (57; 71)	0,345
Рост, см	174 (169; 178)	173 (170; 177)	173 (171; 175)	0,955
ИМТ, кг/м^2	23 (22; 24)	23 (21; 24)	21 (19; 23)	0,257
ППТ, м^2	1,89 (1,69; 1,93)	1,81 (1,72; 1,88)	1,76 (1,64; 1,86)	0,357
***FNDC5*, rs16835198**	GG	TG	TT	
Вес, кг	69 (61; 75)	66 (58; 72)	65 (60; 69)	0,414
Рост, см	172 (168; 175)	174 (170; 177)	173 (172; 176)	0,288
ИМТ, кг/м^2	**24 (21; 25)**	**21 (19; 24)**	**22 (19; 23)**	**0,04**
ППТ, м^2	1,81 (1,68; 1,93)	1,80 (1,64; 1,87)	1,77 (1,70; 1,81)	0,589
PTGS2, rs689466	TT	TC	CC	
Вес, кг	65 (58; 70)	70 (63; 75)	65 (59; 69)	0,091
Рост, см	173 (170; 176)	173 (171; 176)	173 (169; 175)	0,604
ИМТ, кг/м^2	21 (20; 24)	23 (20; 24)	21 (21; 23)	0,350
ППТ, м^2	1,76 (1,67; 1,83)	1,82 (1,72; 1,93)	1,77 (1,67; 1,83)	0,097
TRPV1, rs150846	GG	GA	AA	
Вес, кг	68 (62; 72)	64 (55; 73)	71 (69; 72)	0,588
Рост, см	173 (170; 179)	173 (170;175)	174 (174; 175)	0,896
ИМТ, кг/м^2	23 (20; 24)	22 (19; 24)	23 (23; 24)	0,733
ППТ, м^2	1,82 (1,71; 1,88)	1,77 (1,63; 1,90)	1,85 (1,83; 1,87)	0,429
TRPM8, rs10166942	AA	AT	TT	
Вес, кг	67 (58; 75)	68 (60; 71)	65 (63; 68)	0,987
Рост, см	173 (171; 177)	172 (170; 176)	173 (170; 175)	0,910
ИМТ, кг/м^2	22 (20; 24)	23 (20; 24)	22 (21; 24)	0,954
ППТ, м^2	1,79 (1,67; 1,92)	1,81 (1,69; 1,85)	1,75 (1,73; 1,81)	0,976
BDNF, rs6265	GG	GA	AA	
Вес, кг	68 (59; 75)	68 (61; 72)	67 (61; 67)	0,699
Рост, см	174 (171; 178)	172 (169; 175)	173 (170; 174)	0,255
ИМТ, кг/м^2	22 (20; 24)	23 (21; 25)	22 (22; 23)	0,551
ППТ, м^2	1,81 (1,66; 1,92)	1,79 (1,67; 1,86)	1,79 (1,70; 1,80)	0,553
CIDEA, rs8092502	CC	TC	TT	
Вес, кг	76 (72; 80)	68 (59; 73)	66 (60; 72)	0,458
Рост, см	177 (174; 180)	175 (171; 176)	173 (170; 175)	0,708
ИМТ, кг/м^2	24 (24; 25)	23 19 24	22 (20; 24)	0,472
ППТ, м^2	1,94 (1,87; 2,01)	1,81 (1,68; 1,90)	1,80 (1,67; 1,88)	0,514
PPARGC1α, rs12650562	TT	TC	CC	
Вес, кг	67 (62; 71)	69 (61; 75)	65 (58; 70)	0,360
Рост, см	175 (171; 180)	173 (170; 178)	173 (170; 175)	0,343
ИМТ, кг/м^2	22 (20; 24)	23 (20; 24)	22 (20; 24)	0,598
ППТ, м^2	1,81 (1,72; 1,86)	1,83 (1,71; 1,94)	1,76 (1,66; 1,84)	0,251

Примечание: [1] – статистический анализ был проведен с помощью критерия Краскала-Уолиса; жирное выделение – статистически достоверные различия $p<0,05$.

3.4 Оценка причастности 20 полиморфных вариантов 15 генов к процессам адаптивного термогенеза в популяции якутов

Для определения причастности 20 полиморфных вариантов 15 генов к процессам сократительного и несократительного термогенеза проведена их оценка с использованием семи критериев на основе результатов анализа сигналов естественного отбора к холодному климату и анализа ассоциаций генотипов изученных полиморфизмов с уровнем гормонов (гипофизарно-тиреоидной оси, лептина и ирисина), а также с некоторыми антропометрическими параметрами (рост, вес, ИМТ и ППТ) в популяции якутов. В ранжированном ряду по оценке причастности (Рисунок 18) 6 баллов набрали: два полиморфизма rs3811787 (*UCP1*) и rs12650562 (*PPARGC1α*), 5 баллов: rs1800592 (*UCP1*) и rs1800849 (*UCP3*), 4 балла: rs1010978 (*UCP5*) и rs6265 (*BDNF*), 3 балла: rs9526067 (*UCP6*), rs3480 (*FNDC5*) и rs10166942 (*TRPM8*), 2 балла: rs6660339 (*UCP2*), rs9472817 (*UCP4*), rs16835198 (*FNDC5*) и rs689466 (*PTGS2*), по 1 баллу получили – (*TRPV1*), rs8092502 (*CIDEA*). Оставшиеся полиморфные варианты rs659366 (*UCP2*), rs2075577 (*UCP3*), rs2167270, rs7799039 (*LEP*) и rs1137101 (*LEPR*) получили по 0 баллов, что свидетельствует о непричастности данных вариантов к процессам адаптивного термогенеза. Согласно минимальному порогу (4,75 баллов) к процессам адаптивного термогенеза наиболее причастны оказались четыре варианта генов *UCP1* (rs3811787 и rs1800592), *PPARGC1α* (rs12650562) и *UCP3* (rs1800849) (Рисунок 15).

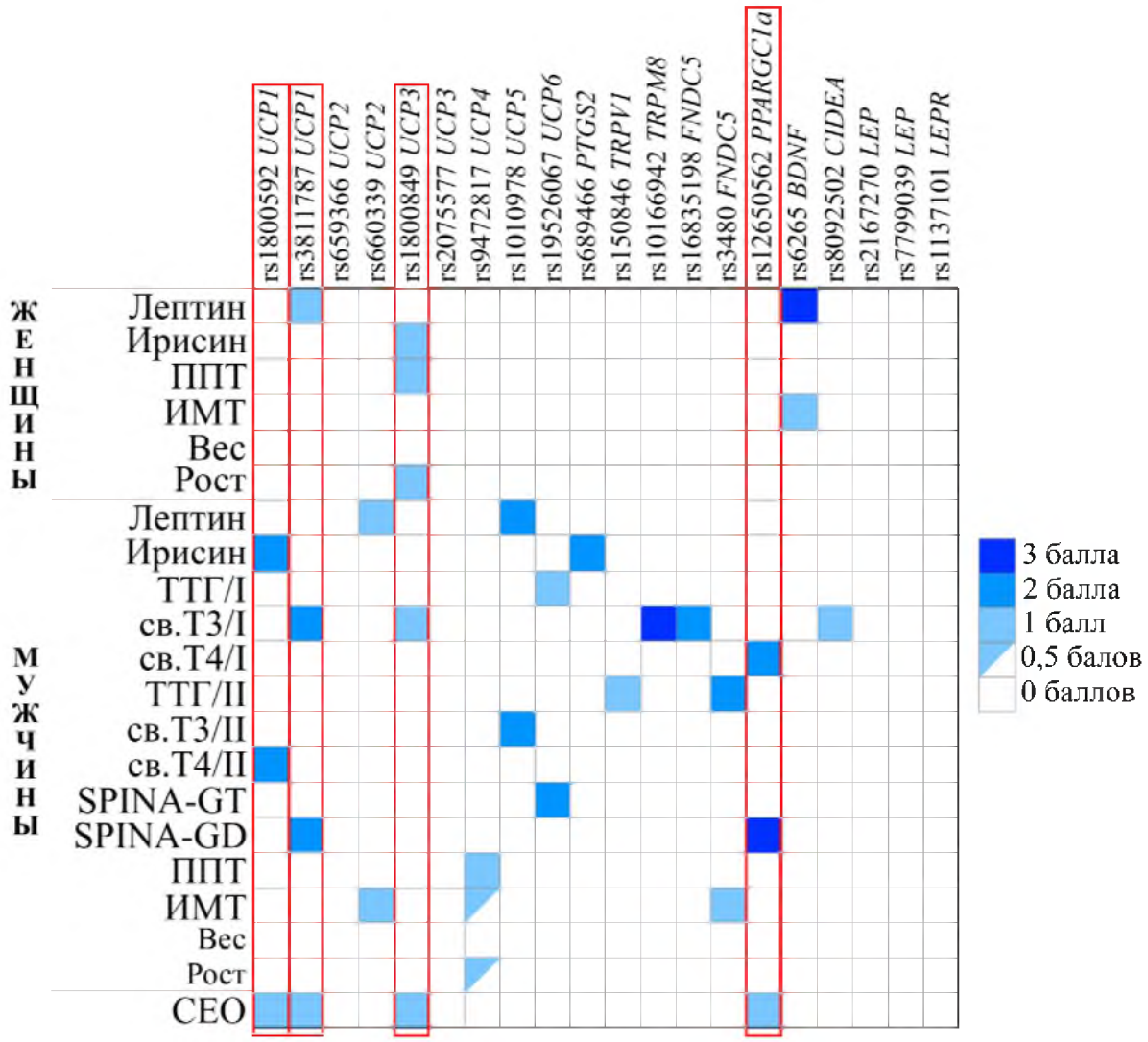


Рисунок 15 – Цветовая карта оценки причастности 20 полиморфных вариантов 15 генов к процессам сократительного и несократительного термогенеза

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

3.4.1 Роль полиморфных вариантов rs1800592 и rs3811787 гена *UCP1* в процессах несократительного термогенеза

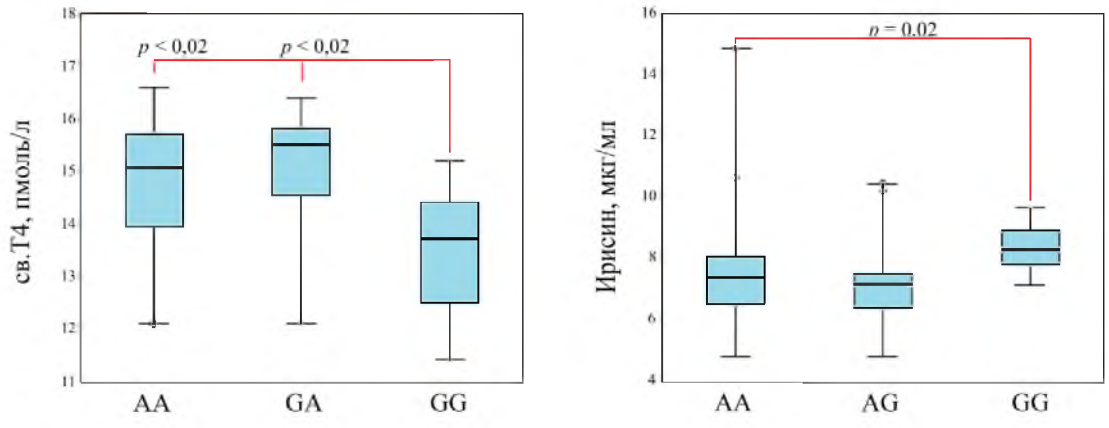
Оценка причастности генов выявила, что два полиморфных варианта гена *UCP1* (rs1800592 – 5 баллов и rs3811787 – 6 баллов) играют наиболее важную роль в контроле процессов адаптивного термогенеза. Исходя из функциональной

роли *UCP1*, мы предполагаем, что этот ген контролирует несократительный термогенез.

Полиморфизм rs1800592 (-3826A>G) расположен в промоторной области гена *UCP1*, в позиции -3826 относительно стартового кодона. Аллель G был ассоциирован со сниженной экспрессией *UCP1* (Esterbauer et al., 1998), что может отрицательно влиять на несократительный термогенез и энергетический обмен. Некоторые исследования указывают, что носители данного аллеля имеют повышенный риск ожирения и инсулинорезистентности (Jin et al., 2020), но в других работах подобных ассоциаций не было обнаружено (Verdi et al., 2020), что указывает на роль других факторов, влияющих на экспрессию гена *UCP1*. Возможно, это обусловлено климатом, так как в холодных регионах Евразии более распространен аллель A, связанный с повышенной экспрессией *UCP1*. Напротив, аллель G, связанный с пониженной экспрессией *UCP1*, более распространен в южных регионах.

Другой полиморфизм rs3811787 (-412A>C) расположен в 5'-фланкирующей области гена *UCP1* и находится в умеренном неравновесии по сцеплению (LD r^2 = 0,53) с rs1800592 (Jin et al., 2020). Предполагается, что полиморфный вариант rs3811787 может влиять на экспрессию мРНК *UCP1*, нормальный аллель T связан с более активной формой UCP1 (Andrzejczak et al., 2023). В других исследованиях были обнаружены взаимосвязи аллеля T rs3811787 с пониженным абдоминальным подкожным жиром в корейской популяции (Cha et al., 2008), в китайской популяции данный аллель был ассоциирован со сниженным риском развития угрожающей зрению диабетической ретинопатии (Jin et al., 2020), а в польской популяции - со сниженным риском развития сахарного диабета 2 типа (Andrzejczak et al., 2023).

Для полиморфизма rs1800592 (*UCP1*) обнаружены ассоциации с уровнями св.Т4 и с ирисином. У лиц с генотипом AA значимо более высокие уровни св.Т4 (15,05 пмоль/л (14,6;15,7); p=0,02) и более низкие уровни ирисина (7,33 мг/мл (6,46;7,82); p=0,02) (Рисунок 16).



А б

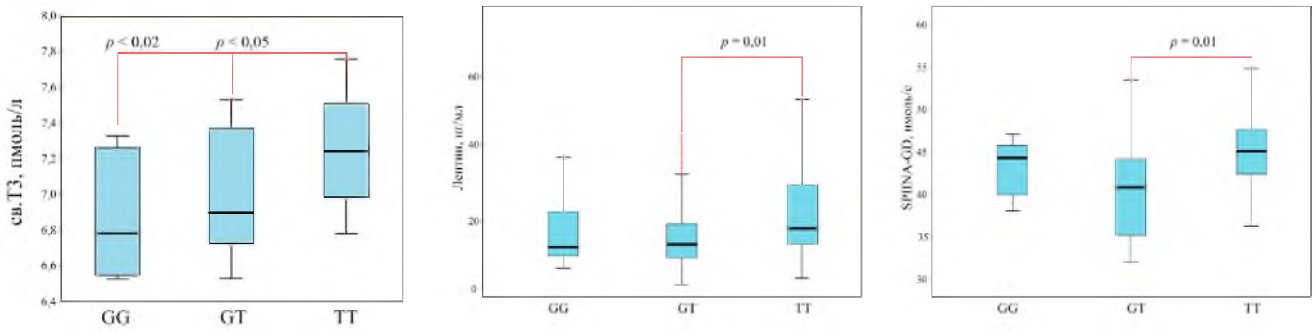
Рисунок 16 – Взаимосвязь полиморфного варианта rs1800592 гена *UCP1* с уровнями гормонов св.Т4 (а) и ирисина (б)

Мы предполагаем, что обнаруженная ассоциация генотипа AA rs1800592 с уровнями св.Т4 может свидетельствовать о роли Т4 в стимуляции несократительного термогенеза через симпатическую нервную систему. В исследовании Диттнер (Dittner et al., 2019) было показано, что высвобождаемый щитовидной железой Т4 может достигать областей вентромедиального гипоталамуса, что приводит к стимуляции БуЖТ и UCP1 посредством активации симпатической нервной системы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что стимуляция термогенеза Т4 происходит аналогично стимуляции, вызванной холодом. Возможно, поэтому нами не было обнаружено ассоциаций с параметрами SPINA, так как эти параметры реагируют на периферические изменения в гомеостазе щитовидной железы. Можно предположить, что у носителей аллеля A rs1800592 с повышенной экспрессией *UCP1* несократительный термогенез будет происходить с усиленным теплообразованием, где дополнительное повышение активности UCP1 не требуется и, следовательно, не нужно забирать Т4 из крови. У носителей аллеля G rs1800592 с пониженной экспрессией UCP1 теплообразование будет слабым, и для повышения теплообразования БуЖТ будет использовать Т4 из крови для повышения экспрессии UCP1. Поэтому у носителей аллеля G уровни Т4 в

сыворотке крови будут низкими по сравнению с носителями аллеля A, которые не используют T4.

Противоположная ассоциация генотипа AA rs1800592 с повышенной экспрессией *UCP1* с уровнями ирисина у мужчин может свидетельствовать о наличии браунинга. Мы предполагаем, что у носителей генотипа AA rs1800592 происходит довольно активный несократительный термогенез, из-за чего требуется повышенное количество бежевых и бурых адипоцитов, поэтому у носителей данного генотипа ирисин используется для превращения белых адипоцитов в бежевые и бурые адипоциты. Следовательно, у лиц с аллелем A rs1800592 с повышенной экспрессией UCP1 будут более низкие уровни ирисина, а у лиц с аллелем G уровни ирисина будут более высокими из-за малоактивного несократительного термогенеза, где бурые адипоциты тратятся меньше.

Для полиморфизма rs3811787 гена *UCP1* обнаружены ассоциации с уровнями св.T3, лептина и с параметром SPINA-GD (Рисунок 17). Повышенные уровни св.T3 обнаружены у носителей генотипа TT (7,25 пмоль/л (6,98; 7,51); $p \leq 0,05$) по сравнению с другими генотипами GT (6,90 пмоль/л (6,73; 7,37)) и GG (6,79 пмоль/л (6,55; 7,26)). У носителей гомозиготного генотипа TT уровни лептина (17,90 нг/мл (14,10; 31,30); $p=0,01$) и SPINA-GD (45,17 нмоль/с (42,42; 47,74); $p=0,01$) были более высокими, чем у носителей гетерозиготного генотипа GT (лептин – 13,90 нг/мл (9,85; 19,95); SPINA-GD – 41,06 нмоль/с (35,38; 44,43)).



А б в

Рисунок 17 – Взаимосвязь полиморфного варианта rs3811787 гена *UCP1* с уровнями гормонов св.T3 (а) и лептина (б), и с параметром SPINA-GD (в).

В настоящее время очевидно, что лептин и Т3 могут быть вовлечены в сигнальный путь UCP1-зависимого несократительного термогенеза. Скорее всего, лептин оказывает влияние на *UCP1* через ЦНС, воздействуя на β3-АР, так как области, отвечающие за терморегуляцию и за действие лептина, находятся в одних и тех же районах гипоталамуса (Commins et al., 2000; Morrison et al., 2011). Участие лептина в регуляции экспрессии *UCP1* было продемонстрировано на мышах и крысах, где при введении экзогенного лептина в БуЖТ повышались уровни мРНК UCP1 (Scarpace et al., 1997; Harris et al., 1998; Commins et al., 1999). В исследовании Комминс и др., (Commins et al., 1999) было показано, что при введении экзогенного лептина у мышей *ob/ob* это приводило к 4-5-кратному увеличению уровней мРНК белка UCP1 в БеЖТ. Позже было обнаружено, что при понижении циркулирующих уровней лептина повышалась чувствительность лептина на термогенез с повышенной двигательной активностью (Zhao et al., 2019). Мы предполагаем, что у носителей активной формы UCP1 (аллель T rs3811787) с повышенным теплообразованием от несократительного термогенеза не требуется дополнительная активация UCP1 лептином, и поэтому у них более высокие уровни лептина. С другой стороны, при неактивной форме *UCP1* (аллель G rs3811787) требуется усиление теплообразования, что ведет к повышенному использованию лептина, и, следовательно, у носителей аллеля G будут более низкие уровни этого гормона.

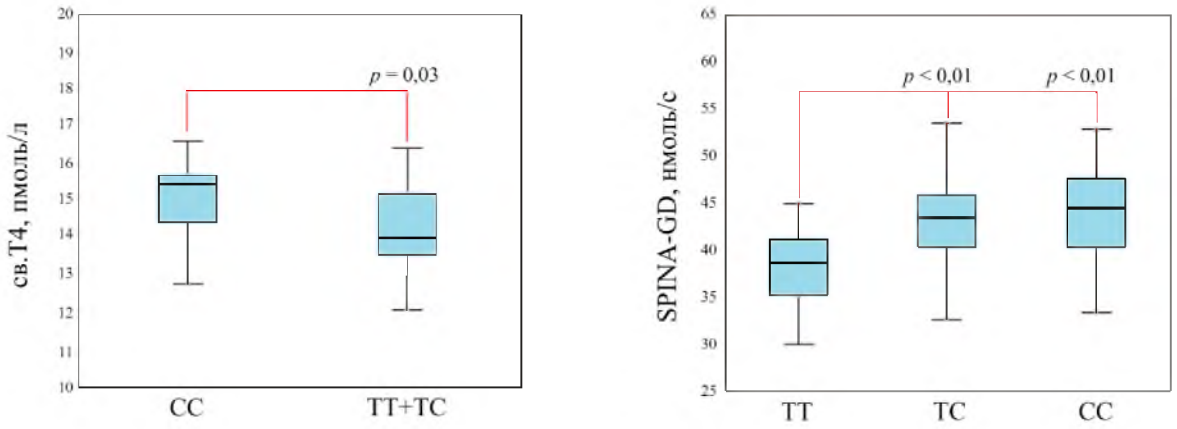
В свою очередь, гормон Т3 может регулировать экспрессию гена *UCP1* (Bianco et al., 1988; Carvalho et al., 1991; Rabelo et al., 1995) во время несократительного термогенеза БуЖТ (Bianco et al., 1988; Carvalho et al., 1991; Rabelo et al., 1995; Sentis et al., 2021). Мы впервые обнаружили ассоциации rs3811787 гена *UCP1* с параметром SPINA-GD, которое показывает значения суммарной активности периферических дейодиназ. Мы предполагаем, что более высокие значения SPINA-GD у носителей генотипа TT с повышенной экспрессией *UCP1*, означает повышенную работу дейодиназ для образования высоких концентраций внутриклеточных уровней Т3, которые стимулируют экспрессию гена *UCP1* во время несократительного термогенеза. Следовательно,

носители генотипа TT не используют сывороточные уровни Т3, поэтому у них более высокие уровни св.Т3 в крови. Напротив, у носителей неактивной формы UCP1 (GG генотип rs3811787) дейодиназы не так активны и поэтому для стимуляции экспрессии гена *UCP1* БуЖТ использует сывороточные Т3, и в результате у них уровни св.Т3 будут ниже.

3.4.2 Роль полиморфного варианта rs12650562 гена *PPARGC1α* в процессах несократительного термогенеза

По результатам оценки вклада для полиморфного варианта rs12650562 ген *PPARGC1α* получил 6 баллов и занял первое место. Ген *PPARGC1α* кодирует белок PGC-1α, выполняющий роль коактиватора транскрипции для множества генов. Благодаря способности регулировать широкий спектр генов, PGC-1α принимает участие в различных процессах, включая митохондриальный биогенез, окислительное фосфорилирование, производство глюкозы и окисление жирных кислот (Gerhart-Hines et al., 2007; Chaudhuri et al., 2021; Chinsomboon et al., 2009; Scarpulla, 2011; Ma et al., 2018). Впервые взаимосвязь между PGC-1α и UCP1 была продемонстрирована на мышах, где в ходе экспериментов было выявлено, что холодовая экспозиция увеличивает уровень PGC-1α в БуЖТ, что, в свою очередь, активирует экспрессию *UCP1* через взаимодействие с транскрипционным фактором *PPARγ* (Puigserver et al., 1998). В другом исследовании было обнаружено, что PGC-1α напрямую регулирует митохондриальный биогенез и активирует промоторную область гена *UCP1* через взаимодействие с транскрипционным фактором *NRF-1/2* (ядерный дыхательный фактор 1) (Wu et al., 1999). Последующие работы подтвердили, что PGC-1α играет важную роль в экспрессии гена *UCP1* при воздействии холода в бурых и бежевых адипоцитах (Sacks et al., 2009; Harms and Seale, 2013; Roh et al., 2018; Nomura et al., 2024). Коактиватор транскрипции PGC-1α является ключевым медиатором несократительного термогенеза и может напрямую регулировать экспрессию гена *UCP1*, что свидетельствует о его возможном участии в адаптации человека к холодному климату.

В исследовании Хе и др. (He et al., 2015) было показано, что rs12650562 демонстрирует потенциальную функциональную значимость. Генотип TT в rs12650562 двукратно повышал экспрессию мРНК *PPARGC1α* по сравнению с генотипом CC в линии клеток скелетных мышц мышей C2C12 (He et al., 2015). В настоящем исследовании было обнаружено, что генотип CC rs12650562 ассоциирован с повышенными уровнями св.T4 (p=0,03) и с более высокими показателями SPINA-GD (p=0,01) по сравнению с генотипом TT (Рисунок 18).



а б

Рисунок 18 – Взаимосвязь полиморфного варианта rs12650562 гена *PPARGC1α* с уровнем гормона св.T4 (а) и SPINA-GD (б)

Результаты исследования показали, что у людей с генотипом CC rs12650562, ассоциированным с более низкой экспрессией *PPARGC1α*, периферическое дейодирование T4 в T3 происходит быстрее, что может быть связано с более активным термогенезом. Однако, учитывая, что PGC-1α напрямую регулирует несократительный термогенез, мы должны были обнаружить связь с генотипом TT, который ассоциирован с высокой экспрессией *PPARGC1α*. Возможно, такие различия в полученных результатах могут быть связаны с тканеспецифичной экспрессией *PPARGC1α* в зависимости от rs12650562. Например, высокая экспрессия *PPARGC1α* может быть полезной в скелетных мышцах, но в других тканях она может оказывать негативное воздействие.

3.4.3 Особенности процессов несократительного термогенеза в зависимости от rs3811787 гена *UCP1* и rs12650562 гена *PPARGC1α*

Поскольку наши результаты не совпадали с данными более раннего исследования (He et al., 2015), мы провели дополнительный анализ, чтобы выявить факторы, влияющие на вклад полиморфизма rs12650562 гена *PPARGC1α* в процессы несократительного термогенеза. Несомненно, что PGC-1α является ключевым медиатором несократительного термогенеза, который способен регулировать экспрессию гена *UCP1*. Однако у PGC-1α есть и другая функция: он может усиливать активность митохондриального транспорта электронов во время окислительного фосфорилирования посредством активации транскрипции генов-компонентов дыхательной цепи (NRF1/2 – ядерные респираторные факторы), что позволяет митохондриям производить больше АТФ (Lin et al., 2005). Учитывая эту функциональную роль, мы предполагаем, что PGC-1α может «конкурировать» с UCP1 в процессах окислительного фосфорилирования во время несократительного термогенеза. Ранее было показано, что генотипы полиморфных вариантов TT rs12650562 *PPARGC1α* и TT rs3811787 *UCP1* связаны с повышенной экспрессией соответствующих белков (Esterbauer et al., 1998; He et al., 2015;). В связи с этим мы провели анализ частоты встречаемости гомозиготных генотипов rs12650562 и rs3811787 (n=91), а также сравнили различные сочетания этих генотипов в зависимости от уровня гормонов гипофизарно-тиреоидной системы и параметров SPINA в исследованной выборке якутов (n=89).

Анализ распределения гомозиготных генотипов rs3811787 (*UCP1*) и rs1265056 (*PPARGC1α*) показал, что в выборке якутов (n=91) преобладает (56%) сочетание генотипов TT/CC (rs3811787/rs1265056) со «смещением конкуренции» в сторону повышенного разобщения дыхательной цепи (Таблица 28). Наименьшую долю (2%) составило сочетание генотипов GG/TT (rs3811787/rs1265056) со «смещением конкуренции» в сторону повышенного производства АТФ (Таблица 29).

Таблица 29 – Сочетание двух полиморфизмов rs3811787 гена *UCP1* и rs1265056 гена *PPARGC1α*

№	rs3811787 *UCP1*	rs1265056 *PPARGC1α*	%	Конкуренция	SPINA-GD	св.Т3
1	**TT**	**CC**	**56**	**Смещенная**	+↑	+↑
2	GG	CC	24	Прямая	0	0
3	TT	TT	18	Прямая	-↓	-↓
4	GG	TT	2	Смещенная	0	0

Примечание: жирное выделение – статистически достоверные различия $p<0,05$; +↑ – повышенные значения; -↓ – пониженные значения; 0 – отсутствие статистически достоверных различий $p>0,05$.

В результате сравнительного анализа уровней гормонов гипофизарно-тиреоидной оси (ТТГ, св.Т3 и св.Т4) и параметров SPINA в зависимости от сочетания генотипов rs3811787 и rs1265056 (n=89) обнаружены значимые отличия между генотипами TT/CC (rs3811787/rs1265056) и TT/TT (rs3811787/rs1265056) по уровням св.Т3 и параметру SPINA-GD (Таблица 30). У носителей сочетания генотипов TT/CC (rs3811787/rs1265056), со смещенной конкуренцией в сторону повышенного разобщения, уровни св.Т3 и SPINA-GD были значимо выше (p=0,03), чем у носителей сочетания генотипов TT/TT (rs3811787/rs1265056) с прямой конкуренцией в процессах окислительного фосфорилирования.

Таблица 30 – Сравнительный анализ уровней гормонов ТТГ, св.Т3, св.Т4 и параметров SPINA в зависимости от сочетания генотипов rs3811787 гена *UCP1* и rs1265056 гена *PPARGC1α*

Параметры	Генотипы rs3811787 / rs1265056								
	TT / CC	GG / CC	*p*	**TT / CC**	**TT / TT**	*p*	GG / CC	TT / TT	*p*
ТТГ, мкМЕ/мл	2,04 (1,72;1,03)	1,96 (1,61;1,49)	0,750	2,04 (1,72;3,03)	2,9 (2,3;3,03)	0,374	1,96 (1,61;2,49)	2,9 (2,3; 3,03)	0,100
св.Т3, пмоль/л	7,0 (6,28;7,31)	6,67 (6,54;7,14)	0,679	**7,0 (6,28;7,31)**	**5,42 (5,39;6,35)**	**0,03**	6,67 (6,54;7,14)	5,42 (5,39;6,35)	0,201
св.Т4, пмоль/л	14,9 (13,2;15,7)	14,6 (11,95;16,20)	0,775	14,9 (13,2;15,7)	14,6 (14,1;15,30)	0,859	14,6 (11,95;16,2)	14,6 (14,1; 15,3)	0,715
SPINA-GT, пмоль/с	2,48 (2,01;2,98)	2,57 (1,8;3,30)	0,849	2,48 (2,01;2,98)	2,46 (2,11;2,55)	0,546	2,57 (1,8; 3,3)	2,46 (2,11; 2,55)	0,784
SPINA-GD, нмоль/с	45,7 (42,97;47,16)	44,16 (40,1;44,54)	0,656	**45,7 (42,97;47,16)**	**38,85 (33,84;40,22)**	**0,006**	44,16 (40,1; 44,54)	38,85 (33,84; 40,22)	0,100

Примечание: жирное выделение – статистически достоверные различия p=0,05.

Взаимосвязь вариантов rs3811787 гена *UCP1* и rs12650562 гена *PPARGC1α* с уровнями св.Т3 и с параметром SPINA-GD, возможно, связана с общими сигнальными путями. Воздействие холодного воздуха активирует симпатическую нервную систему, что приводит к выбросу норадреналина, который связывается с β3-АР на мембране бурых адипоцитов. Вследствие этого повышается уровень цАМФ и активируется протеинкиназа А, которая связывается с промотором гена *PPARGC1α*, что усиливает экспрессию PGC-1α и активизирует транскрипционные факторы, стимулируя экспрессию DIO2. Фермент DIO2 катализирует превращение Т4 в Т3, локально повышая уровень Т3 в бурых адипоцитах. Внутриклеточный Т3 связывается со своим рецептором TR, образуя комплекс Т3-TR+PGC-1α. Этот комплекс усиливает транскрипцию генов: *UCP1* (повышает разобщение), *PPARGC1α* (дополнительная выработка PGC-1α, положительно-обратная связь с Т3) и *DIO2* (для поддержания высоких внутриклеточных уровней Т3). Дополнительно активированный PGC-1α способствует экспрессии генов: *PPARα/γ*, которые отвечают за окисление жирных кислот и усиление биогенеза митохондрий, а также *NRF1/2*, которые увеличивают выработку АТФ (Kelly and Scarpulla, 2004).

Полученные результаты позволяют предположить, что тепловой вклад от несократительного термогенеза может зависеть от сочетания определенных генотипов двух полиморфных вариантов генов: rs3811787 гена *UCP1* и rs12650562 гена *PPARGC1α*. Мы предполагаем, что при воздействии холода сочетание генотипов TT/TT (rs3811787/rs12650562) приводит к «прямой конкуренции» между производством АТФ PGC-1α и выделением тепла через разобщение UCP1 (Рисунок 19). Возможно, в такой ситуации количество выделяемого тепла от несократительного термогенеза оказывается недостаточным для эффективной защиты организма от холода. Вероятно, именно поэтому сочетание генотипов TT/TT (rs3811787/rs12650562) в популяции якутов встречается нечасто (18%). В условиях холодного климата, по-видимому, наиболее значимо (56%) сочетание генотипов TT/CC (rs3811787/rs12650562) со «смещенной конкуренцией» в сторону выделения тепла через разобщение

дыхательной цепи UCP1 (Рисунок 19). В результате, возможно, будет вырабатываться достаточное количество тепла, чтобы обеспечить оптимальную защиту организма в условиях низких температур воздуха.

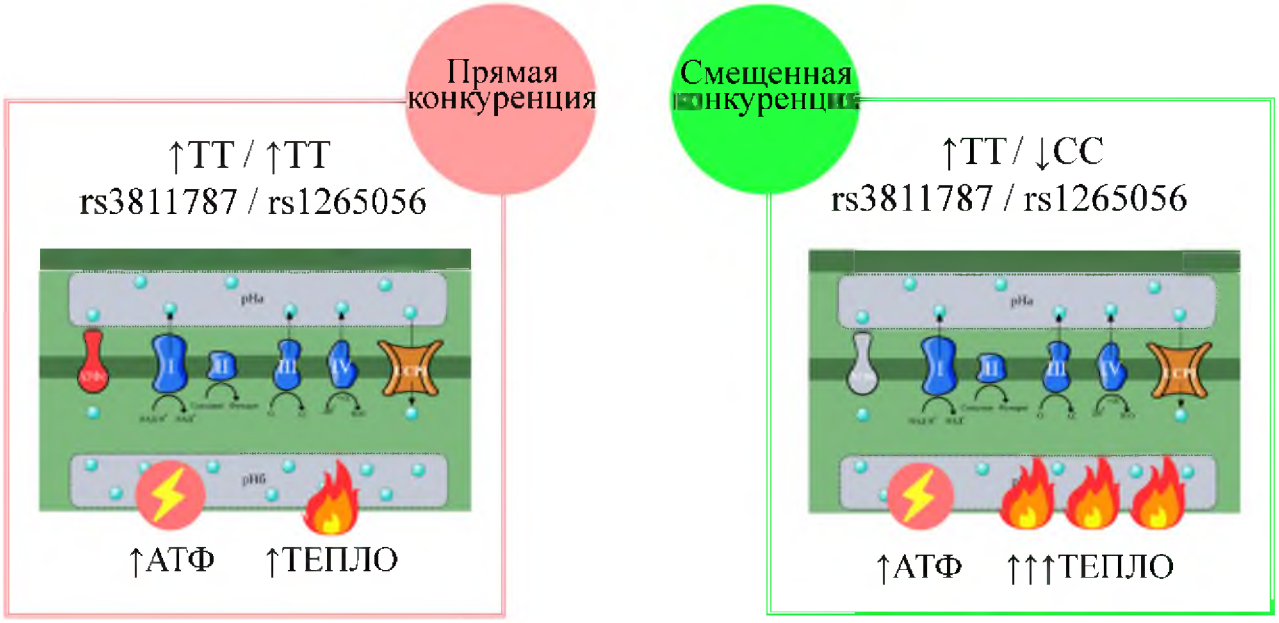


Рисунок 19 – Потенциальный механизм регуляции разобщения окислительного фосфорилирования в зависимости от сочетания генотипов rs3811787 гена *UCP1* и rs12650562 гена *PPARGC1α*

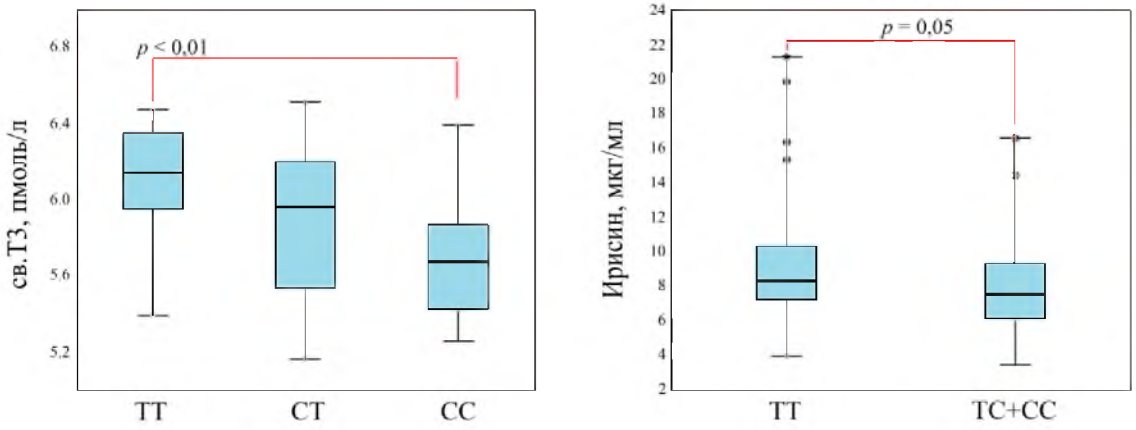
Примечание: pHa – концентраций ионов H^+ в межмембранном пространстве митохондрий; pHб – концентраций ионов H^+ в матриксе митохондрий; голубые кружочки – ионы H^+; АТФс – АТФ синтаза; I – комплекс I или НАДН-убихинон-оксидоредуктаза; II – комплекс II или сукцинат-убихинон-оксидоредуктаза; III – комплекс III или цитохром-bc1-комплекс; IV – комплекс IV или цитохром с-оксидаза; UCP1 – разобщающий белок; НАД H^+ – восстановленный никотинамидадениндинуклеотид; $НАД^+$ – окисленный никотинамидадениндинуклеотид; O_2 –кислород; O^-_2 – окисленный кислород; H_2O – вода.

3.4.4 Роль полиморфного варианта rs1800849 гена *UCP3* в процессах сократительного термогенеза

В результате оценки причастности к процессам адаптивного термогенеза полиморфный вариант rs1800849 гена *UCP3* набрал 5 баллов. Самым исследуемым полиморфизмом гена *UCP3* является rs1800849 (-55C>T), и считается, что rs1800849 может влиять на количественное содержание UCP3, так как мутантный аллель T был связан с повышенной экспрессией мРНК UCP3 в

скелетных мышцах (Schrauwen et al., 1999a). Кроме того, было отмечено, что увеличение экспрессии UCP3 коррелировало с увеличением скорости метаболизма и способствовало снижению ИМТ (Schrauwen et al., 1999a; Schrauwen et al., 1999b; Fortes et al., 2023).

Для аллеля T rs1800849, связанного с повышенной экспрессией белка UCP3, получены ассоциации гомозиготного генотипа TT с повышенными уровнями св.Т3 и ирисина (Рисунок 20). Полученные результаты свидетельствуют об участии этих гормонов (св.Т3 и ирисина) в процессе UCP3-зависимого «мягкого разобщения» сократительного термогенеза в скелетных мышцах.



А б

Рисунок 20 – Взаимосвязь полиморфного варианта rs1800849 гена *UCP3* с уровнем гормона св.Т3 (а) и ирисином (б)

В исследованиях на модельных животных и клеточных линиях *in vitro* были получены данные, подтверждающие участие UCP3 в «мягком разобщении» (Vidal-Puig et al., 2000; Gong et al., 2000; Echtay et al., 2002; Zackova et al., 2003; Shabalina et al., 2010; Riley et al., 2016; Macher et al., 2018), которое заключается в небольшом снижении мембранного потенциала митохондрий, что позволяет снизить генерацию АФК в ущерб синтезу АТФ (Skulachev, 1998).

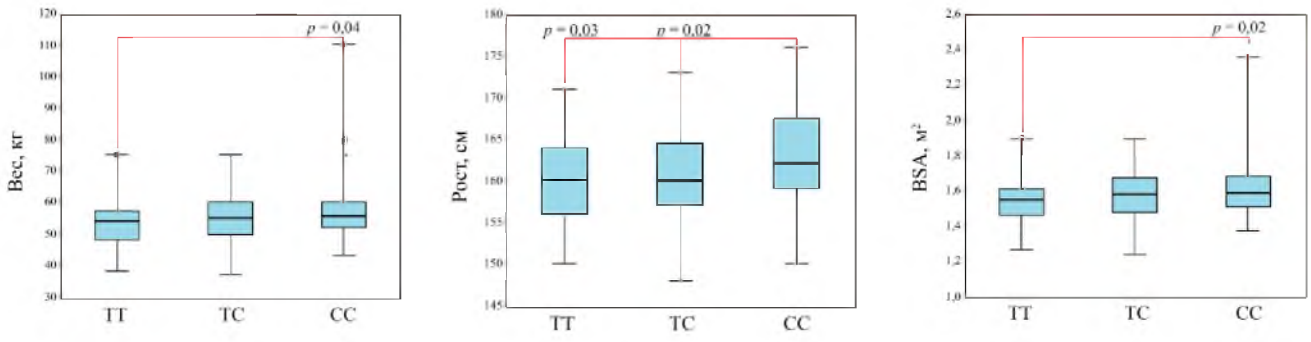
В настоящем исследовании были обнаружены ассоциации генотипа TT rs1800849 гена *UCP3*, связанного с повышенной активностью белка UCP3, с уровнями св.Т3. В целом, полученные результаты указывают, что процесс UCP3-зависимого «мягкого разобщения» в скелетных мышцах регулируется гормонами

щитовидной железы, в первую очередь Т3. Ранее на модельных животных было показано, что Т3 может повышать экспрессию *UCP3* (Gong et al., 1997; Masaki et al., 2000). Прямое влияние Т3 на экспрессию мРНК UCP3 в скелетных мышцах было продемонстрировано *in vitro* в первичных культурах человека (de Lange et al., 2001; Barbe et al., 2001). Результаты исследований *in vivo*, проведенных de Lange et al., (de Lange et al., 2001) показали, что Т3 регулирует уровни мРНК UCP3 в митохондриях, и UCP3 потенциально может выступать в качестве молекулярного детерминанта в регуляции скорости метаболизма в состоянии покоя с помощью Т3. Можно предположить, что у носителей аллеля T rs1800849 с повышенной экспрессией UCP3 в скелетных мышцах будет происходить активное теплообразование через «мягкое разобщение» без использования Т3 из крови. У носителей аллеля C rs1800849 с пониженной экспрессией UCP3 производство тепла будет малоактивным, и для повышения теплообразования митохондрии скелетных мышц будут использовать внутриклеточный и сывороточный Т3 для повышения экспрессии UCP3. Поэтому у носителей аллеля C уровни Т3 в сыворотке крови будут низкими по сравнению с носителями аллеля T, которые используют меньше Т3.

Обнаруженные ассоциации генотипа TT rs1800849 с повышенными уровнями ирисина свидетельствуют об участии этого гормона в UCP3-зависимом «мягком разобщении». Было показано, что при сокращениях скелетных мышц стимулируются высвобождение ирисина и экспрессия *UCP3* (Cortight et al., 1999; Zhou et al., 2000; Zhou et al., 2000; Ljubicic et al., 2004; Bostrom et al., 2012; Huh et al., 2012). В исследовании *in vitro* Вауган и др., (Vaughan et al., 2014) было обнаружено, что обработанные ирисином миоциты демонстрировали усиленный окислительный метаболизм, митохондриальный биогенез и повышенную экспрессию *UCP3*. Мы предполагаем, что UCP3-зависимое «мягкое разобщение» связано с менее продолжительным сократительным термогенезом, но с более повышенным тепловым вкладом. Ранее генотип TT rs1800849 гена *UCP3* показал тенденцию к менее эффективным сокращениям скелетных мышц, такие эффекты могут быть связаны с UCP-зависимым разобщением митохондриальных протонов

и, следовательно, с менее эффективным образованием АТФ (Dhamrait et al., 2012). В свою очередь ирисин может оказывать краткосрочный эффект на восстановление гомеостаза АТФ и может вернуться к исходному уровню вскоре после восстановления уровней АТФ (Huh et al., 2012). Мы предполагаем, что UCP3-зависимое «мягкое разобщение» значительно понижает уровни АТФ из-за повышенного теплообразования, а повышенные уровни ирисина, вероятно, стимулируют липолиз БеЖТ для восстановления уровней АТФ в скелетных мышцах (Gao et al., 2016; Vliora et al., 2022). В связи с этим у носителей аллеля T rs1800849 с повышенной экспрессией гена *UCP3* и теплообразованием будут повышенные уровни ирисина, чем у носителей аллеля C rs1800849 с пониженной экспрессией UCP3 в скелетных мышцах.

Кроме того, обнаружены ассоциации генотипа TT rs1800849 с более низким весом (54 кг (48; 57); p=0,04), ростом (160 см (156; 164); p=0,04) и пониженным ППТ (1,55 м^2 (1,45; 1,61); p=0,05) по сравнению с генотипом CC (вес – 55,5 кг (52; 60); рост – 162 см (160; 167); ППТ – 1,58 м^2 (1,52; 1,68) (Рисунок 21).



А б в

Рисунок 21 – Взаимосвязь полиморфного варианта rs1800849 гена *UCP3* с весом (а), ростом (б) и ППТ (в).

Обнаруженные ассоциации генотипа TT rs1800849 с некоторыми антропометрическими параметрами (вес, рост, ППТ) указывают, что UCP3-зависимое «мягкое разобщение» в условиях экстремально холодного климата является достаточно энергозатратным. Ранее ассоциация полиморфизма rs1800849 с ростом была обнаружена у детей из Китая, где носители генотипов TT+CT

имели более низкий рост по сравнению с носителями CC (Xu et al., 2013). Мы предполагаем, что у носителей аллеля T rs1800849 с повышенной экспрессией UCP3, пониженный вес, рост и ППТ может объясняться конкуренцией UCP3-зависимого «мягкого разобщения» с гормонами, которые используют АТФ для поддержки анаболических путей, такими как тестостерон, гормоны роста и эстрогены. Кроме того, вероятно, пониженный вес у носителей аллеля T может быть связан с повышенным липолизом БеЖТ, индуцируемый ирисином для восстановления уровней АТФ в скелетных мышцах во время UCP3-зависимого «мягкого разобщения» (Gao et al., 2016; Vliora et al., 2022). В исследованиях *in vitro* было показано участие ирисина в процессе липолиза жировой ткани, где рекомбинантный GST-ирисин увеличивал липолиз, регулируя экспрессию генов, ответственных за расщепление жиров (жировой триглицеридлипазы (*ATGL*), гормончувствительной липазы (*HSL*) и белка, связывающего жирные кислоты 4 (*FABP4*)) (Gao et al., 2016; Vliora et al., 2022).

3.4.5 Половые отличия по вкладу 20 полиморфных вариантов 15 генов в процессах адаптивного термогенеза

Оценка причастности полиморфных вариантов 15 генов в процессы адаптивного термогенеза показала наличие половых отличий по вкладу гена *UCP3*. У женщин выявлены ассоциации rs1800849 гена *UCP3* с уровнями ирисина и с некоторыми антропометрическими параметрами (вес, рост и ППТ), в то время как у мужчин таких ассоциаций не обнаружено. Вероятно, эти различия могут быть обусловлены особенностями механизмов терморегуляции у мужчин и женщин, которые продиктованы биологическими отличиями в составе тела и гормональным фоном. Известно, что у женщин в процентном соотношении больше жировой массы, в то время как у мужчин – мышечной (Kotani et al., 1994). В силу таких отличий процессы термогенеза у женщин начинают активно функционировать при более низких температурах воздуха из-за высокой теплоизоляции БеЖТ (+21°C), чем у мужчин (+23°C) (Brychta et al., 2024). Поэтому мужчины, обладающие большей мышечной и меньшей жировой массой,

быстрее реагируют на воздействие низких температур, что приводит к более эффективному тепловому эффекту от дрожи и, как следствие, к более быстрому повышению температуры тела. В отличие от мужчин, у женщин физиологические отличия замедляют реакцию на холод из-за повышенной теплоизоляции вследствие большего процента жировой ткани. У женщин в целом меньше мышечной массы, чем у мужчин, в связи с чем, мы предполагаем, что тепловой вклад от сократительного термогенеза у них должен быть меньше. Поэтому женщинам необходимо поддерживать более интенсивные процессы сократительного термогенеза, которые более эффективно происходят с помощью UCP3-зависимого «мягкого разобщения», что может влиять на уровни ирисина в крови и на антропометрические параметры.

Половые отличия по антропометрическим параметрам у женщин и мужчин по вкладу гена *UCP3* могут объясняться гормональными различиями. Мы предполагаем, что UCP3-зависимое «мягкое разобщение» может конкурировать за использование АТФ с анаболическим гормоном тестостероном, уровень которого у женщин физиологически ниже, чем у мужчин. Тестостерон играет важную роль в наборе мышечной массы, стимулируя синтез белков в организме для увеличения объёма и силы мышц. Однако для этих процессов требуется энергия, которая вырабатывается в митохондриях в виде АТФ в процессе окислительного фосфорилирования (Das, 2015). Исследования показывают, что у мужчин тестостерон активирует анаболический путь синтеза белков, в то время как у женщин эстрогены, напротив, его ослабляют (Gotherstrom et al., 2001; Ho et al., 2023). С другой стороны, UCP3-зависимое «мягкое разобщение» может привести к утечке протонов из межмембранного пространства в митохондриальный матрикс с выделением тепла и малым производством АТФ, что создает конкуренцию за АТФ с анаболическими путями тестостерона. Вероятно, у женщин обнаруженные ассоциации rs1800849 аллеля T гена *UCP3* с низким ростом и ППТ связаны с пониженными уровнями тестостерона, конкурирующего за АТФ. В то же время у мужчин преобладает анаболический путь синтеза белков, что обусловлено физиологически более высоким уровнем тестостерона и его

положительным влиянием на этот процесс. В связи с этим мы предполагаем, что у мужчин UCP3-зависимый сократительный термогенез оказывает меньшее влияние на антропометрические параметры. Однако стоит отметить, что обнаруженные в настоящем исследовании половые отличия в нашей выборке якутов могут быть связаны с их молодым возрастом (от 19 лет до 23 лет). В более старших возрастных группах такие различия могут быть менее выраженными.

Поскольку в этом исследовании у женщин не измерялись уровни гормонов гипофизарно-тиреоидной оси и параметры гомеостаза щитовидной железы, отсутствует возможность оценить половые различия по вкладу гена *UCP1*. Однако результаты других исследований подтверждают активное использование св.Т3 БуЖТ для повышения выработки тепла во время несократительного термогенеза во взрослом возрасте как у мужчин, так и у женщин (Savourey et al., 1994; Kovaničová et al., 2020). Поэтому весьма вероятно, что у женщин уровни св.Т3, св.Т4 и показатели SPINA-GD могут иметь схожие зависимости от полиморфных вариантов гена *UCP1* (rs3811787 и rs1800592) так же, как у мужчин.

3.4.6 Факторы, влияющие на вклад вариантов генов *UCP1* (rs1800592, rs3811787) и *UCP3* (rs1800849) в процессы адаптивного термогенеза

Несколько полногеномных исследований показали, что полиморфные варианты генов *UCP1* (rs1800592) и *UCP3* (rs1800849) могут быть потенциально связаны с адаптацией к холодному климату (Степанов и др., 2002; Hancock et al., 2010). Более глубокий анализ с использованием теста FDIST, который основан на поиске крайних эмпирических значений коэффициента генетического разнообразия, не обнаружил признаков направленного отбора для этих вариантов в процессе адаптации человека к холодному климату (Степанов и др., 2017). Результаты исследования Степанова и соавт., (2017) демонстрируют, что распределение частот аллелей вариантов rs1800592 гена *UCP1* и rs1800849 гена *UCP3* не соответствуют гипотезе деканализации геном-феномных отношений Г. Гибсона в ходе расселения человека (Gibson, 2009). Данная гипотеза

подразумевает, что расселение человека за пределы ареала предковых популяций нарушает канализированный оптимум и приводит к появлению критической генетической изменчивости (Gibson, 2009).

Возможно, несоответствие распределения частот аллелей вариантов rs1800592 и rs1800849 с гипотезой Г. Гибсона (Gibson, 2009) может быть связано с популяционными эффектами, такими как дрейф и поток генов, изоляция расстоянием и эффект «бутылочного горлышка» (Степанов и др., 2017). Однако наиболее вероятной причиной, скорее всего, является направленный отбор редких аллельных вариантов в определенных популяциях, что приводит к значительным межпопуляционным различиям в частотах аллелей (Степанов и др., 2017). Мы предполагаем, что межпопуляционные различия в распределении частот аллелей вариантов rs1800592 и rs1800849 могут быть связаны с действием не одного движущего фактора (холодного климата), а нескольких важных факторов, взаимно действующих друг на друга. Подобный сценарий не может быть выявлен методом FDIST-теста, основанным на поиске крайних эмпирических значений генетического разнообразия, который ограничен одним действующим фактором. В связи с этим мы предполагаем, что холодный климат не является единственным ведущим фактором, и, согласно гипотезе Дж. Нила о «бережливых» генах (Neel, 1962), одним из других важных факторов могут являться периоды голода. Нестабильный доступ к пище был более выражен в популяциях с традиционным образом жизни охотников-собирателей, в том числе был характерен для популяций Сибири.

В связи с этим, нами проведен анализ частот аллелей полиморфных вариантов генов *UCP1* (rs1800592) и *UCP3* (rs1800849) в зависимости от образа жизни коренных популяций Сибири. На основе литературных источников (Степанов и др., 2017; Козлов и др., 2024), а также результатов генотипирования в рамках настоящего исследования, мы собрали данные о частотах аллелей этих полиморфных вариантов генов в 13 различных сибирских популяциях: якутов, коряков, хантов, бурят, ненцев, эвенов, эвенков, кетов, нивхов, чукчей, эскимосов, нанайцев и ульчей. Коренные популяции Сибири были разделены на две группы

по их традиционному образу жизни: животноводы и охотники-собиратели. К первой группе животноводов относятся якуты, коряки, ханты, буряты, ненцы, эвены и эвенки. Эти народы традиционно занимаются разведением сельскохозяйственных животных, таких как северные олени, коровы, лошади, козы и овцы, и имеют постоянный доступ к пище. Во вторую группу охотников-собирателей вошли кеты, нивхи, чукчи, эскимосы, нанайцы и ульчи, они традиционно полагаются на охоту и рыболовство как на основные источники пищи.

Сравнительный анализ частоты аллелей полиморфных вариантов генов *UCP1* (A аллель rs1800592) и *UCP3* (T аллель rs1800849) проведен между группами животноводов (7 популяций) и охотников-собирателей (6 популяций). Результаты анализа показали, что частота аллеля A rs1800592 (Таблица 31) оказалась выше в группе животноводов (65%) по сравнению с группой охотников-собирателей (50%, p=0,01). Аналогичная зависимость была обнаружена для аллеля T rs1800849 (Таблица 31): в группе популяций животноводов (49%) этот аллель встречался значительно чаще, чем в группе охотников-собирателей (30%, p=0,01).

Таблица 31 – Анализ частоты аллеля A rs1800592 гена *UCP1* и аллеля T rs1800849 гена *UCP3* в популяциях Сибири с разным традиционным образом жизни

Образ жизни	Популяции	N	Частота аллеля	Общая частота аллеля	p
1	2	3	4	5	6
Аллель A rs1800592 гена *UCP1*					
Животноводы	Якуты (данная работа)	279	62	0,654 (0,625-0,683)	p=0,01
	Коряки (Степанов и др., 2017)	89	62		
	Ханты (Степанов и др., 2017)	95	86		
	Буряты (Степанов и др., 2017)	95	55		
	Ненцы (Козлов и др., 2024)	129	81		
	Эвены (Козлов и др., 2024)	85	60		
	Эвенки (Козлов и др., 2024)	120	55		
Охотники-собиратели	Кеты (Степанов и др., 2017)	48	72	0,499 (0,453-0,545)	
	Нивхи (Степанов и др., 2017)	95	38		
	Чукчи (Степанов и др., 2017)	95	52		
	Эскимосы (Степанов и др., 2017)	8	57		
	Нанайцы (Козлов и др., 2024)	120	51		
	Ульчи (Козлов и др., 2024)	25	40		

Продолжение таблицы 31

1	2	3	4	5	6
Аллель T rs1800849 гена *UCP3*					
Животноводы	Якуты (данная работа)	279	53	0,487 (0,455-0,519)	*p*=0,01
	Коряки (Степанов и др., 2017)	89	53		
	Ханты (Степанов и др., 2017)	95	52		
	Буряты (Степанов и др., 2017)	95	48		
	Ненцы (Козлов и др., 2024)	21	40		
	Эвены (Козлов и др., 2024)	88	40		
	Эвенки (Козлов и др., 2024)	134	42		
Охотники-собиратели	Кеты (Степанов и др., 2017)	48	35	0,295 (0,265-0,327)	
	Нивхи (Степанов и др., 2017)	95	55		
	Чукчи (Степанов и др., 2017)	95	34		
	Эскимосы (Степанов и др., 2017)	8	43		
	Нанайцы (Козлов и др., 2024)	142	32		
	Ульчи (Козлов и др., 2024)	25	12		

На основе полученных данных нами впервые выявлена новая закономерность в распределении частот аллелей вариантов генов термогенеза *UCP1* (rs1800592) и *UCP3* (rs1800849) среди популяций Сибири. В популяциях с постоянным доступом к пище (животноводы) чаще встречаются аллели, связанные с высокой экспрессией разобщающего белка 1 и 3, соответственно, с повышенным теплообразованием от процессов термогенеза. Вероятно, постоянный доступ к пище у земледельцев-животноводов обеспечивает высокие затраты энергии на теплообразование в результате процессов термогенеза. С другой стороны, в условиях низкой доступности пищевых ресурсов в популяциях охотников-собирателей организм вынужден экономить энергию, поступающую с пищей, что согласуется с гипотезой Дж. Нила о «бережливых» генах (Neel, 1962). Поэтому мы предполагаем, что дефицит пищи может препятствовать распространению «небережливых» аллельных вариантов генов *UCP1* (A аллель rs1800592) и *UCP3* (T аллель rs1800849) среди популяций охотников-собирателей, несмотря на холодный климат в их регионах и возможные потребности в усиленном термогенезе.

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

Результаты настоящего генетико-биохимического исследования показали причастность полиморфных вариантов гена *UCP1* (rs1800592 и rs3811787) к процессам несократительного термогенеза. Обнаруженные ассоциации между вариантами гена *UCP1* (rs1800592 и rs3811787) и уровнями гормонов лептина, ирисина, св.Т3 и св.Т4 могут свидетельствовать об участии этих гормонов в регуляции браунинга и несократительного термогенеза. Суммируя все вышеизложенное, молекулярные механизмы лептиновой и трийодтирониновой регуляции UCP1-зависимого несократительного термогенеза у жителей холодных регионов, по нашему мнению, выглядят таким образом:

Участие лептина в регуляции UCP1-зависимого несократительного термогенеза

Согласно результатам многочисленных исследований, сигнальный путь воздействия лептина на *UCP1* происходит через β3-АР. Воздействие холода высвобождает норадреналин. Во внешней мембране бурых адипоцитов норадреналин активирует через β3-АР аденилатциклазу в цитозоле этих клеток с образованием цАМФ. Посредством каскадных реакций цАМФ активирует триглицеридлипазу, которая усиливает липолиз, в результате чего образуются свободные жирные кислоты, и усиливается экспрессия гена *LEP*. Высвобожденный лептин связывается со своим рецептором LEPR в дугообразном ядре гипоталамуса, повышая активность нейронов AgRP и ПОМК, тем самым 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 разобщение UCP1 окислительного фосфорилирования в митохондриях с выделением тепла.

Механизм трийодтиониновой регуляции UCP1-зависимого несократительного термогенеза у жителей холодных регионов

Гормоны щитовидной железы регулируют экспрессию гена *UCP1* через свои специфические ядерные рецепторы, требует повышенных концентраций Т3 (Bianco et al., 1988; Carvalho et al., 1991; Rabelo et al., 1995). Повышение концентрации Т3 достигается с помощью фермента DIO2. От степени активности данного фермента может зависеть тепловой вклад от несократительного термогенеза. Так, было показано, что у мышей с нокаутом DIO2 несмотря на нормальные уровни Т3 и даже повышенные уровни Т4 в сыворотке крови, наблюдалось нарушение функции БуЖТ, и их неспособность должным образом реагировать на воздействие холода, что приводит к гипотермии (Bianco 1988; Schneider, 2001). Стимуляция симпатической нервной системы как холодом, так и лептином, приводит к повышенной активности фермента DIO2 в бурых адипоцитах, который катализирует удаление атома йода с внешнего кольца Т4, образуя физиологически активный Т3 (Bianco et al., 1988; Lauberg et al., 2005; Lee et al., 2012; Mullur et al., 2014). Далее Т3 поглощается в ядро и образует комплекс со своим рецептором TR с последующим связыванием комплекса Т3-TR с элементами TRE на гене *UCP1,* стимулируя его экспрессию (Silva et al., 1983; Lee et al., 2012; Yau et al., 2020; Sentis et al., 2021; Ma et al., 2023; Petito et al., 2023).

Общий механизм лептиновой и трийодтиониновой регуляции UCP1-зависимого несократительного термогенеза у жителей холодных регионов представлен на рисунке 22.

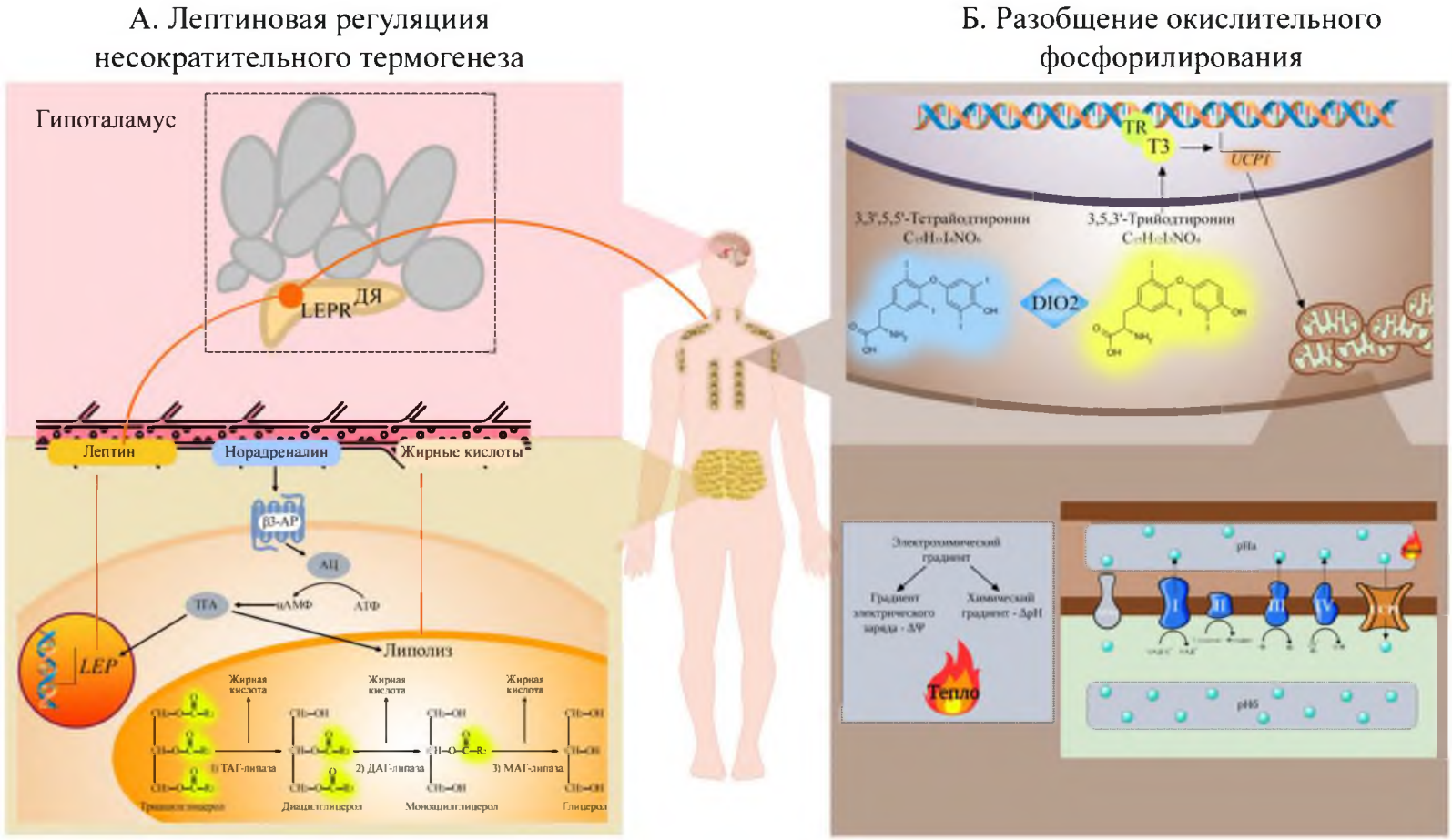


Рисунок 22 – Механизм лептиновой и трийодтирониновой регуляции UCP1-зависимого несократительного термогенеза у жителей холодных регионов

Примечание: А – лептиновая регуляция: *LEP* – ген кодирующий гормон лептин; β3-АР – β-адреногенный рецептор; АЦ – аденилатциклаза; ТГА – триглицеридлипаза; ДЯ – дугообразное ядро; LEPR – рецептор лептина. Б – разобщение: Т3 трийодтиронин; TR – рецептор тиреоидных гормонов; DIO2 – фермент дейодиназа 2; ΔΨ – градиент электрического заряда; ΔpH– химический гардиент.

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

Генетико-биохимические результаты настоящего исследования у жителей Якутии показали причастность полиморфного варианта rs1800849 гена *UCP3* к процессам сократительного термогенеза (5 баллов) в скелетных мышцах. Обнаруженные ассоциации генотипа TT rs1800849 гена *UCP3* с повышенными уровнями св.Т3 и ирисином в крови могут свидетельствовать об участии этих гормонов в регуляции UCP3-зависимого «мягкого разобщения».

Мы предполагаем, что UCP3-зависимое «мягкое разобщение» связано с кратковременной дрожью, но с более повышенным тепловым вкладом (Wijers et al., 2008; Saltykova et al., 2018). В нескольких исследованиях было выявлено, что люди, адаптированные к холоду, испытывают кратковременную дрожь в ответ на холодовой стресс (Park and Kim, 2017; Levy et al., 2022). В свою очередь, генотип TT rs1800849 гена *UCP3* показал тенденцию к менее эффективным сокращениям скелетных мышц, такие эффекты могут быть связаны с UCP-зависимым разобщением митохондриальных протонов и, следовательно, с менее эффективным образованием АТФ (Dhamrait et al., 2012). Эти исследования косвенно подтверждают наше предположение о кратковременной дрожи, сопровождающейся повышенным теплообразованием в результате UCP3-зависимого «мягкого разобщения». С другой стороны, одним из побочных эффектов UCP3-зависимого «мягкого разобщения» является конкуренция с анаболическими путями за АТФ, что влияет на рост и на набор массы тела.

Участие св.Т3 и ирисина в регуляции UCP3-зависимого «мягкого разобщения» сократительного термогенеза

Гормоны щитовидной железы могут регулировать активность UCP3 в скелетных мышцах по своему классическому пути, основанному на регуляции экспрессии генов посредством взаимодействия Т3 с ядерными рецепторами TR, которые взаимодействуют с элементами TRE в специфических областях

промотора (Ortiga-Carvalho et al., 2016). Так, у мелких грызунов было обнаружено, что в мышцах экспрессия UCP3 усиливается под действием Т3 (Gong et al., 1997; Masaki et al., 2000). При этом известно, что физиологические вариации уровней Т3 также могут регулировать UCP3, где при повышении уровней Т3 повышаются уровни мРНК UCP3 и, наоборот, при снижении уровней Т3 уровни мРНК UCP3 снижаются (Gong et al., 1997). В связи с вышеуказанными данными Де Ланге и др., (De Lange et al., 2001) предположили, что UCP3 может быть медиатором термогенного эффекта Т3 в скелетных мышцах млекопитающих.

Роль ирисина в термогенезе основывается на том, что он может вырабатываться в ответ на дрожь во время воздействия холода и участвует в регуляции браунинга БеЖТ за счет увеличения экспрессии термогенных генов, таких как *PRDM16*, *DIO2*, *CIDEA*, *COX-7A*, *PGC-1α* и *UCP1* в белом жире (Boström et al., 2012; Lee et al., 2014; Zhang et al., 2014; Xie et al., 2015). Позже было обнаружено, что введение экзогенного ирисина крысам увеличивало экспрессию мРНК *UCP1* БеЖТ и *UCP3* в скелетных мышцах, что сопровождалось повышением температуры тела (Tekin et al., 2018). В исследовании *in vitro* Вауган и др., (2014) обнаружили, что обработанные ирисином миоциты демонстрировали усиленный окислительный метаболизм, митохондриальный биогенез и повышенную экспрессию *UCP3*. На основании вышеизложенных данных можно предположить, что ирисин может играть важную роль в UCP3-зависимом «мягком разобщении» сократительного термогенеза.

Полученные результаты указывают, что процесс UCP3-зависимого «мягкого разобщения» в скелетных мышцах регулируется гормонами щитовидной железы, в первую очередь Т3, посредством повышения экспрессии гена *UCP3*, в свою очередь ирисин, который может влиять на термогенез, индуцирует митохондриальный биогенез. Холодовой стресс вызывает дрожь мышц, во время которого высвобождается ирисин и повышается активность фермента DIO2, который запускает внутриклеточное превращение Т4 в Т3 в миоцитах, после чего Т3 взаимодействует с рецептором TR и повышает экспрессию *UCP3*. Ирисин стимулирует митохондриальный биогенез, при котором увеличивается

количество митохондриальных копий в миоцитах для выработки большого объема АТФ, вследствие которого увеличивается количество АФК. 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 дрожи для защиты организма от холода в ущерб образованию АТФ (Nikanorova et al., 2022).

Общий механизм ирисиновой и трийодтирониновой регуляции UCP3-зависимого «мягкого разобщения» сократительного термогенеза у жителей холодных регионов представлен на рисунке 23.

Сократительный термогенез

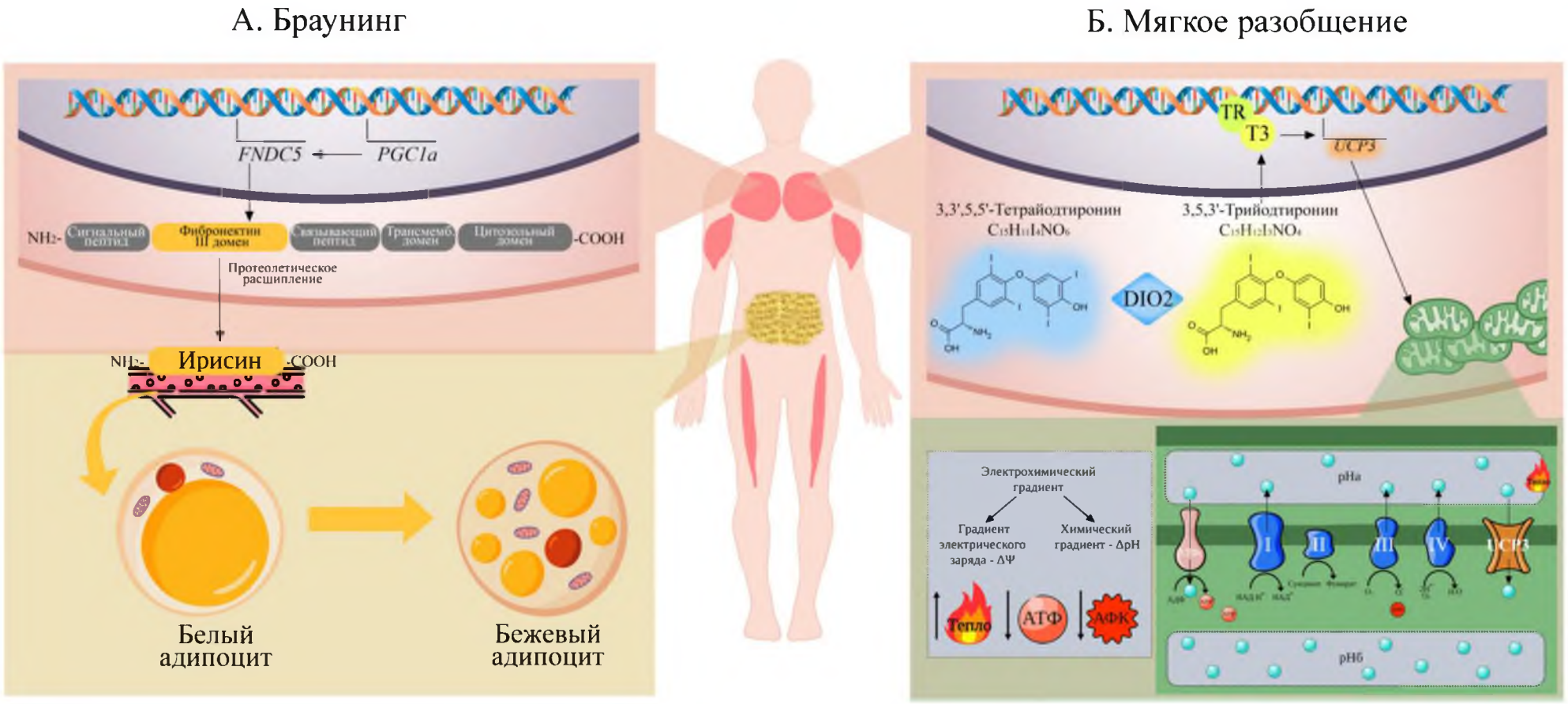


Рисунок 23 – Механизм ирисиновой и трийодтирониновой регуляции UCP3-зависимого «мягкого разобщения» сократительного термогенеза у жителей холодных регионов

Примечание: А – браунинг: PGC1a – белок гамма-коактиватор 1-альфа рецептора, активирующего пролифератор пероксисом; FNDC5 – мембранный белок 5, содержащий домен фибронектина типа III белок, предшественник ирисина. Б – мягкое разобщение: Т3 трийодтиронин; TR – рецептор тиреоидных гормонов; DIO2 – фермент дейодиназа 2; ΔΨ – градиент электрического заряда; ΔpH– химический градиент.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование генетико-биохимических аспектов процессов сократительного и несократительного термогенеза в популяции якутов, которые проживают в экстремально холодном регионе Сибири, выполнено с использованием последовательного двухэтапного подхода. На первом этапе исследования проводился мета-анализ уровней св.Т3, лептина и ирисина у жителей из разных регионов мира в зависимости от климата (субарктическая, умеренная, субтропическая и экваториальная зоны), а также в популяции якутов, которые традиционно проживают в условиях экстремально низких температур атмосферного воздуха в зимнее время года. Второй этап включал оценку причастности 15 генов (20 SNP-маркеров): *TRPM8*, *TRPV1*, *PTGS2*, *UCP1*, *UCP2*, *UCP3*, *UCP4*, *UCP5*, *UCP6*, *LEP*, *LEPR*, *FNDC5*, *BDNF*, *PPARGC1α* и *CIDEA* к процессам адаптивного термогенеза в популяции якутов. Вклад исследуемых генов оценивался на основе анализа сигналов естественного отбора к холодному климату (сравнительный анализ частот мажорных аллелей в популяции якутов с частотами в мировых популяциях) и анализа ассоциаций генотипов изученных полиморфизмов с уровнем гормонов (гипофизарно-тиреоидной оси, лептина и ирисина), а также с некоторыми антропометрическими параметрами (рост, вес, ППТ и ИМТ) в популяции якутов.

В результате первого этапа исследования впервые установлено, что уровни гормонов св.Т3, лептина и ирисина зависят от климатических условий проживания. Сезонные колебания уровня св.Т3 коррелируют с температурой воздуха: в холодных регионах зимой наблюдается снижение св.Т3, тогда как в тёплых регионах зимой уровень св.Т3 может повышаться. Предполагается, что эти различия связаны с активностью БуЖТ в холодное время года для усиления процессов термогенеза. Выявлено, что уровень лептина у мужчин зависит от климатических условий: средний уровень лептина у мужчин из северных регионов был в два раза выше по сравнению с мужчинами из южных регионов, но у женщин такой зависимости не обнаружено, что возможно связано с важной

репродуктивной функцией этого гормона. У людей, проживающих в умеренных и полярных широтах, наблюдаются повышенные уровни ирисина. Предполагается, что это связано с адаптацией организма к холодному климату. Зимой повышенный сократительный термогенез в скелетных мышцах стимулирует высокие уровни ирисина, который активирует браунинг белых адипоцитов для повышения теплообразования. Эти данные указывают на возможную роль ирисина в процессах браунинга у жителей холодных регионов.

В популяции якутов были обнаружены сезонные колебания св.Т3, аналогичные полярному Т3 синдрому, при котором в зимнее время наблюдается понижение уровней данного гормона. Корреляционный анализ показал, что с повышением температуры воздуха уровни св.Т3 повышались, а уровни св.Т4, напротив, снижались, что может указывать на активную работу щитовидной железы в зимнее время. В свою очередь, воздействие холода может вызвать изменение гомеостаза щитовидной железы для поддержания стабильности организма, описанное недавно как аллостаз 2 типа (Chatzitomaris et al., 2017; Levy et al., 2023). Для установления данной аллостатической реакции в выборке якутов использовались математические параметры гомеостаза гормонов щитовидной железы - SPINA. В результате нами впервые была выявлена повышенная активность периферических дейодиназ SPINA-GD у 62% лиц, при этом теоретическая секреторная способность щитовидной железы SPINA-GT была в пределах нормальных значений. Полученные результаты свидетельствуют, что холодовое воздействие может изменить гомеостаз гормонов щитовидной железы по типу аллостаза 2-го типа, которое характеризуется повышением уровней св.Т3 для повышения расхода энергии. Выявлено, что в популяции якутов уровень лептина, гормона вырабатываемого БеЖТ, у женщин был в три-пять раз выше, чем у мужчин. Половые различия также сохранялись между женщинами и мужчинами с дефицитом, нормой и избытком веса, что согласуются с предыдущими исследованиями о половом диморфизме уровней этого адипокина (Sonoda et al., 1991; Considine et al., 1996; Pearez-Brav et al., 1998; Bribiescas et al., 2001; Chan et al., 2003; Nelson et al., 2008; Anastasilakis et al., 2014; Rasmussen-

Torvik et al, 2012; Guzman et al., 2014; Maciver et al., 2016; Koca et al., 2018). Интересно, что у якутов с дефицитом и нормой ИМТ уровни лептина в сыворотке крови статистически не отличались, что может свидетельствовать о том, что в ответ на воздействие холода БеЖТ повышает секрецию лептина. Можно предположить, что экстремально низкие температуры воздуха в Якутии могут стимулировать повышенную секрецию лептина БеЖТ, что необходимо для регуляции адаптивного термогенеза (Nikanorova et al., 2020). В настоящей работе впервые в популяции якутов определены циркулирующие уровни ирисина в плазме крови, который вырабатывается при сокращениях мышечной ткани. Оказалось, что уровни этого миокина у якутов не зависят от пола, веса, роста, ППТ и ИМТ, что не соотвествует пропорциям мышечной массы, которые у мужчин в среднем на 10-20% больше, чем у женщин, что вероятно свидетельствует о том, что данный миокин может вырабатываться другими клетками. В частности, некоторые исследователи полагают, что частично данный гормон может секретироваться клетками жировой ткани, и что ирисин можно отнести к адипомиокинам. Сравнительно высокие уровни ирисина, как у мужчин, так и у женщин в Якутии, свидетельсвуют о важной роли данного гормона в процессах адаптивного термогенеза (Nikanorova et al., 2022).

На втором этапе исследования установлены наиболее причастные к процессам адаптивного термогенеза полиморфные варианты трех генов: разобщающего белка 1 (*UCP1*, rs1800592 и rs3811787), коактиватора транскрипции (*PPARGC1α*, rs12650562) и разобщающего белка 3 (*UCP3*, rs1800849). Оценка вклада rs3811787 гена *UCP1* показала, что аллель T, который связан с повышенной экспрессией *UCP1*, в популяции якутов ассоциирован с повышенными уровнями св.Т3 и лептина, а также с параметром суммарной активности периферических дейодиназ (SPINA-GD). Оценка вклада второго полиморфизма гена *UCP1* rs1800592 показала, что аллель A, который связан с повышенной экспрессией *UCP1*, в популяции якутов ассоциирован с повышенным уровнем св.Т4 и с пониженным уровнем ирисина. Оба полиморфных варианта, rs1800592 (аллель A) и rs3811787 (аллель T),

продемонстрировали сигналы естественного отбора к умеренному и арктическому климату. Полученные результаты подтверждают ранее выявленную роль гормонов щитовидной железы, Т3 и Т4, в регуляции экспрессии гена *UCP1* в БуЖТ (Bianco et al., 1988; Carvalho et al., 1991; Rabelo et al., 1995; Dittner et al., 2019; Sentis et al., 2021). Мы предполагаем, что обнаруженные ассоциации аллеля T rs3811787 с уровнем св.Т3 и с параметром SPINA-GD также подтверждают участие этого гормона в непосредственной стимуляции экспрессии *UCP1* в БуЖТ, а ассоциация аллеля A rs1800592 с уровнем св.Т4 может указывать на роль этого гормона в стимуляции несократительного термогенеза через симпатическую нервную систему.

Выявлены ассоциации генотипа CC rs12650562 гена *PPARGC1α* с повышенными уровнями св.Т4 и с более высокими показателями SPINA-GD по сравнению с генотипом TT. Мы предполагаем, что тепловой вклад от несократительного термогенеза может зависеть от сочетания определенных генотипов полиморфных вариантов rs3811787 гена *UCP1* и rs12650562 гена *PPARGC1α*. У носителей сочетания генотипов TT/CC (rs3811787/rs1265056) со «смещенной конкуренцией» в сторону повышенного разобщения уровни св.Т3 и SPINA-GD значимо выше, чем у носителей сочетания генотипов TT/TT (rs3811787/rs1265056) с «прямой конкуренцией» за процессы окислительного фосфорилирования. Другие обнаруженные ассоциации rs3811787 с уровнем лептина и rs1800592 с уровнем ирисина могут указывать на существование дополнительных сигнальных путей, которые, вероятно, способствуют увеличению тепловыделения в процессе несократительного термогенеза. Возможно, лептин влияет на БуЖТ, воздействуя на терморегулирующие области гипоталамуса для повышения теплообразования (лептин-зависимая нейрожировая регуляция), а ирисин влияет на браунинг и липолиз белых адипоцитов, что также увеличивает тепловой вклад от несократительного термогенеза.

В свою очередь, максимальная способность к несократительному термогенезу БуЖТ с возрастом становится обратно пропорциональна массе, так у млекопитающих весом более 10000 г прогнозируемый тепловой вклад

практически отсутствует. Мы предполагаем, что активная БуЖТ поддерживается у взрослых людей вовсе не для непосредственного выделения тепла, а скорее для ускорения периферической деиодизации (превращения Т4 в Т3), что, в свою очередь, смещает гомеостаз оси гипофиз-щитовидная железа в сторону аллостаза 2-го типа и приводит к ускорению базальной скорости метаболизма (БСМ), что важно для поддержания приоритетных механизмов выживания организма, подверженного хроническому холодовому стрессу.

Оценка вклада rs1800849 гена *UCP3* показала, что аллель Т, который связан с повышенной экспрессией *UCP3*, в популяции якутов ассоциирован с повышенными уровнями св.Т3, повышенными уровнями ирисина, с более низким весом, ростом и ППТ и показывает сигналы естественного отбора к холодному климату. Мы предполагаем, что у носителей аллеля Т должно быть более активное теплообразование через UCP3-зависимое «мягкое разобщение», которое не требует участия Т3. Поэтому у носителей аллеля Т уровни Т3 в сыворотке крови будут более высокими по сравнению с носителями аллеля С, которые используют Т3 для повышения экспрессии UCP3. Однако активное UCP3-зависимое «мягкое разобщение» у носителей аллеля Т будет производить тепло в ущерб синтезу АТФ. Восстанавливать гомеостаз АТФ в скелетных мышцах может ирисин посредством липолиза БеЖТ (Huh et al., 2012). Поэтому у носителей аллеля Т rs1800849 с более активным UCP3-зависимым «мягким разобщением» будут более повышенные уровни ирисина для восстановления уровней АТФ в скелетных мышцах. Кроме того, мы предполагаем, что у носителей аллеля Т rs1800849 с повышенной экспрессией UCP3 пониженный вес, рост и ППТ может объясняться конкуренцией UCP3-зависимого «мягкого разобщения» с гормонами, которые используют АТФ для поддержки анаболических путей, такими как тестостерон, гормоны роста и эстрогены.

Кроме того, нами отмечена интересная закономерность в распределении частот аллелей полиморфных вариантов генов *UCP1* (А аллель rs1800592) и *UCP3* (Т аллель rs1800849) среди коренных народов Сибири. Мы предположили, что климатические условия не являются единственным определяющим фактором в

этой закономерности и согласно гипотезе Дж. Нила о «бережливых генах» (Neel, 1962), одним из ключевых факторов может быть недостаток пищи. Для популяций Сибири ранее был характерен нестабильный доступ к пище, особенно это было выражено у народов, которые вели образ жизни охотников-собирателей. Поэтому нами был проведен анализ частоты аллелей полиморфных вариантов генов *UCP1* (A аллель rs1800592) и *UCP3* (T аллель rs1800849) в зависимости от образа жизни коренных популяций Сибири (животноводы, охотники-собиратели). Результаты анализа показали, что у животноводов чаще встречаются «небережливые» аллели (A аллель rs1800592 и T аллель rs1800849), связанные с повышенным теплообразованием, так как постоянный доступ к пище может компенсировать большие энергетические затраты на термогенез. Напротив, охотники-собиратели в условиях дефицита пищи нацелены на сохранение энергии в виде жировой массы для использования его при наступлении периодов голода, что согласуется с гипотезой «бережливых генов» (Neel, 1962). Следовательно, образ жизни охотников-собирателей сдерживает распространение частоты «небережливых» аллельных вариантов rs1800592 (A аллель) и rs1800849 (T аллель), несмотря на холодный климат и потребность в усиленном термогенезе.

В современном мире, где рацион питания богат высококалорийными продуктами, а уровень физической активности значительно снизился, «небережливые» варианты генов термогенеза *UCPs* могут иметь положительные эффекты. Полиморфные варианты генов *UCP1* (A аллель rs1800592) и *UCP3* (T аллель rs1800849), связаные с повышенной выработкой тепла, могут эффективно расходовать энергию в условиях избытка пищи, что может препятствовать накоплению избыточного количества жировой ткани и снижать риск развития ожирения.

Таким образом, проведенное исследование генетико-биохимических аспектов процессов сократительного и несократительного термогенеза у коренных жителей экстремально холодного региона Сибири расширяет наши знания в области биологии процессов терморегуляции и современных представлений о молекулярных механизмах адаптации человека к холодному

климату. Понимание ключевых сигнальных путей подобных энергозависимых процессов, таких как сократительный и несократительный термогенез, может иметь важное прикладное значение, поскольку может быть использовано для разработки способов профилактики, коррекции и лечения ожирения и коморбидных патологий в будущем.

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 гипофизарно-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 разобщения» сократительного термогенеза у жителей холодных регионов.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

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

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДЦ-ПНЖК – длинноцепочечные полиненасыщенные кислоты

T_{skin} – температура кожи

T_{core} – температура ядра

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

АТФ – аденозинтрифосфат

БеЖТ – белая жировая ткань

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией

DIO1 – дейодиназа 1

DIO2 – дейодиназа 2

TRE – элементы ответа тиреоидных гормонов

β3-АР – β3-адренергический рецептор

АФК – активные формы кислорода

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

СНиП – строительные нормы и правила

ТТГ – тиреотропный гормон

ИМТ – индекс массы тела

ТАЕ – трис-ацетатный буфер

dNTP – дезоксирибонуклеозидтрифосфат

ЭДТА – этилендиаминтетраукусная кислота динатриевая соль

ЦНС – центральная нервная система

ИФА – иммуноферментный анализ

РИА – радиоиммуноферментный анализ

ДИ – доверительный интервал

ПОМК – проопиомеланокортина

цАМФ – 3′-5′-циклический аденозинмонофосфат

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

НПУ – нейропептид Y

ПВЯ – паравентрикулярное ядро

ПОА – преоптическая область

dbSNP (single nucleotide polymorphism database) – база данных однонуклеотидных полиморфизмов

GRB (British in England and Scotland) – британская популяция

FIN (Finnish in Finland) – финская популяция

EAS (East Asian Ancestry) – восточноазиатские популяции

EUR (European Ancestry) – европейские популяции

SAS (South Asian Ancestry) – южноазиатские популяции

AMR (American Ancestry) – американские популяции

AFR (African Ancestry) – африканские популяции

FDIST-тест (Fisher's F-distribution test) – F-критерий Фишера

AgRP – агути-родственные пептиды

TR – тиреоидный рецептор

TRPM8 (transient receptor potential melastatin 8) – ген катионного канала с транзиторным рецепторным потенциалом меластатинового подсемейства 8

TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) – ген ванилоидного рецептора 1 типа

PTGS2 (prostaglandin endoperoxide synthase 2) – ген простагландин-эндопероксид-синтазы-2

UCP1 (uncoupling protein 1) – ген разобщающего белка 1, термогенин

UCP2 (uncoupling protein 2) – ген разобщающего белка 2

UCP3 (uncoupling protein 3) – ген разобщающего белка 3

UCP4 (uncoupling protein 4) – ген разобщающего белка 4

UCP5 (uncoupling protein 5) – ген разобщающего белка 5

UCP6 (uncoupling protein 6) – ген разобщающего белка 6

LEP (leptin receptor) – ген лептина

LEPR (leptin receptor) – ген рецептора лептина

FNDC5 (fibronectin type III domain-containing protein 5) – ген предшественника ирисина

BDNF (brain-derived neurotrophic factor) – ген нейротрофического фактора головного мозга

PPARGC1α (pparg coactivator 1 alpha) – ген альфа-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом

CIDEA (cell death inducing DFFA like effector A) – ген активатора клеточной смерти CIDE-A

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамов А. Ф. Технология производства якутских национальных молочных продуктов / А. Ф. Абрамов, Т. В. Аммосова, К. М. Степанов (и др.). Якутск : Сахаполиграфиздат, 2006. – 108 с. – EDN JXHHDL.

2. Аверенский А. И. Якутия. Историко-культурный атлас / А. И. Аверенский, В. А. Александров // М.: Феория, 2007. 870 с.

3. Авцын А. П. Патология человека на Севере / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, А. Г. Марачев (и др.) // М.: Медицина, 1985. 416 с.

4. Адамов Д.С. Датировка времени ближайшего общего предка саха (якутов) с гаплогруппой N3A2-M1982 Y-хромосомы: новые этногенетические реконструкции / Д.С. Адамов, А.Н. Алексеев, С.А. Федорова // Якутский медицинский журнал. - 2024. №2(86). С.82-87. DOI 10.25789/YMJ.2024.86.21

5. Аксянова Г. А. Якуты. Саха / Г. А. Аксянова, Н. А. Алексеев, Е. П. Антонов; отв. ред.: Н. А. Алексеев – Москва : Наука, 2012. – 598 с.

6. Алексеев А. Н. Древняя Якутия: железный век и средневековая эпоха. 1996, Новосибирск: Издательство Института археологии и этнографии СО РАН.

7. Алексеев Н. Д. О происхождении якутской лошади // Наука и техника в Якутии. – 2007. – №. 1 (12). – С. 15-18.

8. Алексеева Т. И. Географическая среда и биология человека. – 1977.

9. Алисов Б. П., Полтораус Б. В. Климатология (учебник для ВУЗов). — М.: Изд-во МГУ, 1962. — 228 с.

10. Андронов, С. В. Полярная одышка у жителей гыданского полуострова / С. В. Андронов, А. А. Лобанов, А. И. Попов // Одышка и ассоциированные синдромы : Межрегиональный сборник научных трудов / под ред. В.Н. Абросимова. Том Выпуск 5. – Рязань : Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, 2014. – С. 52-57. – EDN WGPZGP.

11. Анциферова О. А. Функциональное состояние сис-темы внешнего дыхания у детей среднего школьного возраста в условиях Европейского Севера России: Автореф. дис.... канд. мед. наук. Архангельск, 1999. 18 с. EDN: VAAHSD

12. Баженов Ю. И. Термогенез и мышечная деятельность при адаптации к холоду // Ленинград: из-во «Наука» Ленинградское отделение, 1981. — 104 с.

13. Бакланов П. Я. Географические и геополитические факторы и направления долгосрочного развития Арктической зоны России / П. Я. Бакланов, А. В. Мошков, М. Т. Романов // Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук. – 2015. – № 2(180). – С. 5-15. – EDN TTYLFB.

14. Бобров Н. И. Физиолого-гигиенические аспекты акклиматизации человека на Севере : монография / Н. И. Бобров, О. П. Ломов, В. П. Тихомиров. – Ленинград : Медицина, 1979. - 182, [2] с.

15. Бойко Е. Р. Влияние продолжительности пребывания на Севере на липидный профиль сыворотки крови во время полярной ночи / Е. Р. Бойко, Т. Ларсен, Ф. А. Бичкаева //Физиология человека. – 1997. – Т. 3. – С. 75-81.

16. Бойко Е. Р. Особенности метаболического профиля постоянного населения европейского заполярья. 1991. 16 с.

17. Бойко Е. Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере : монография / Е. Р. Бойко; отв. ред. Л. Е. Панин. – Екатеринбург, 2005. – 191 с. EDN: TQOGJP

18. Борисова Н. В. Эколого-физиологическое обоснование формирования функциональных резервов у населения Республики Саха (Якутия) / Н. В. Борисова, П. Г. Петрова, С. В. Маркова //Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2007. – Т. 22. – №. S2. – С. 58-61.

19. Босиков Н. П. Эволюция аласов Центральной Якутии. – Якутск: ИМЗ СО АН СССР, 1991. – 128 с.

20. Варламова Н. Г. Функция внешнего дыхания у молодых мужчин Европейского Севера в годовом цикле / Н. Г. Варламова, В. Г. Евдокимов, Е. Р. Бойко // Физиология человека. – 2008. – Т. 34(6). –С. 85-91. – EDN JTXCGZ.

21. Всероссийская перепись населения 2020 года / [Электронный ресурс] // Федеральная государственная служба статистики : [сайт]. — URL: https://rosstat.gov.ru/vpn/2020 (дата обращения: 10.06.2023).

22. Гаврилова М. К. Климат Центральной Якутии / М. К. Гаврилова ; Институт мерзлотоведения им. П.И. Мельникова. – 2-ое издаание, исправленное и доработанное. – Якутск : Якутское книжное издательство, 1973. – 119 с. – EDN VSLBIF.

23. Генетическая история народов Якутии и наследственно-обусловленные болезни / под ред. Федоровой Р.А., Хуснутдиновой Э.К. – Новосибирск: Изд-во Наука, 2015. – 328 с

24. Гоголев А. И. Якуты: проблемы этногенеза и формирования культуры. Якутск: Национальное изд-во РС(Я), 1993. 136 с.

25. Грибанов А. В. Север. Дети. Школа / А. В. Грибанов, Р. И. Данилова // Сборник научных трудов / под ред. А. В. Грибанова. – Архангельск, 1994. – Вып. 1. – С. 4–17.

26. Данилова А. А. Изменение свойств аласных почв Центральной Якутии при пастбищной дигрессии / А. А. Данилова, П. П. Данилов, Г. Н. Савинов (и др.) // Аридные экосистемы. – 2013. – Т. 19(57). – С. 23-30. – EDN ROMLUZ.

27. Дерябин В. Е., Пурунджан А. Л. Географические особенности строения тела населения СССР. – М.: Изд-во МГУ, 1990. – 192 с.

28. Десяткин Р. В. Почвообразование в термокарстовых котловинах – аласах криолитозоны. – Новосибирск: Наука, 2008. – 324 с.

29. Добродеева, Л. К. Иммунологическая реактивность, состояние здоровья населения Архангельской области / Л. К. Добродеева, Л. П. Жилина; Рос. акад. наук, Урал. отд-ние, Ин-т физиологии природ. адаптаций. – Екактеринбург : Ин-т физиологии природ. адаптаций, 2004. – ISBN 5-7691-1480-0.

30. Донской Ф.С. Коренные малочисленные народы Севера, Сибири и Дальнего Востока во второй половине XX века / Ф. С. Донской; [редакционная коллегия: И. Е. Томский, Н. Н. Тихонов, Р. И. Донской] ; Российская академия наук, Сибирское отделение, Институт проблем малочисленных народов Севера. - Якутск : Издательство ЯНЦ СО РАН, 2002. - 21 см. Т. 1. - 2002. - 338 с.

31. Евдокимов В. Г. Модулирующее влияние факторов Севера на кардиореспираторную систему человека в онтогенезе / В. Г. Евдокимов, О. В.

Рогачевская, Н. Г. Варламова // Екатеринбург: УрО РАН, 2007. 257 с. EDN: QKPUZD

32. Заболоцкая З. М. Использование традиций народной одежды якутов в экодизайне современного костюма : дис. – Санкт-Петербургский государственный университет технологии и дизайна, 2010.

33. Иванов К. П. Основы энергетики организма: Теоретические и практические аспекты. V. 1 // Общая энергетика, теплообмен и терморегуляция. Л., 1990.

34. Иванова Р. Н. Якутия – полюс холода Северного полушария // Наука и техника в Якутии. – 2006. – 1(10).

35. Казначеев В. П. Современные аспекты адаптации. Новосибирск: Наука, Сиб. отд-ние. – 1980.

36. Казурова Н. С. Синоптические процессы Якутии в различные сезоны и их краткая характеристика // Вопр. географии Якутии. – Якутск, 1961. – С. 16–44.

37. Кандрор И. С. Очерки по физиологии и гигиене человека на Севере //М.: Медицина. – 1999.

38. Клевцова Н. И. Морфологические особенности тела чукчей и эскимосов / Н. И. Клевцова, Н. Р. Смирнова // Вопросы антропологии. – 1974. – №. 48. – С. 18-33.

39. Козлов А. И. Вариабельность генов разобщающих белков *UCP1* и *UCP3* в связи с климатом в популяциях коренного населения сибири и дальнего востока / А. И. Козлов, Г. Г. Вершубская, Б. А. Малярчук (и др.) //Вестник Московского университета. Серия 23. Антропология. – 2024. – №. 3. – С. 79-90.

40. Колосова Н. Г. Реакции перекисного окисления липидов при адаптации человека на Севере : дис. – Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины, 1981.

41. Константинов И. В. Происхождение якутского народа и его культуры // Якутия и ее соседи в древности (Труды Приленской археологической экспедиции). 1975, Якутск: Якутский филиал СО АН СССР, 106-173.

42. Кривошапкина З. Н. Биохимический спектр сыворотки крови как показатель адаптированности жителей Якутии к северным условиям / З. Н. Кривошапкина, Г. Е. Миронова, Е. И. Семёнова (и др.) // Экология человека. – 2015. – №. 11. – С. 19-24.

43. Ксенофонтов Г.В. Ураангхай - сахалар: [В 2 т.]: очерки по древ. истории якутов: в 2-х кн. / Г. В. Ксенофонтов ; [худож. М. Г. Старостин]. - Якутск : Нац. изд-во Респ. Саха (Якутия). – 1992. –Т. 1.– 414, [2] с.

44. Ксенофонтов Г.В. Ураангхай - сахалар: [В 2 т.]: очерки по древ. истории якутов: в 2-х кн. / Г. В. Ксенофонтов ; [худож. М. Г. Старостин]. - Якутск : Нац. изд-во Респ. Саха (Якутия). – 1992. – Т. 2.– 328, [2] с.

45. Куликов В. Ю. Кислородный режим при адаптации человека на Крайнем Севере / В. Ю. Куликов, Л. Б. Ким // Новосибирск: Наука, 1987. 158 с. EDN: SEWFPZ

46. Куликов В. Ю. Перекисное окисление липидов и холодовой фактор / В. Ю. Куликов, А. В. Семенюк, Л. И. Колесникова. – Новосибирск : "Издательство "Наука" Обособленное подразделение "Сибирская издательская фирма "Наука", 1988. – 192 с. – ISBN 5-02-028679-6. – EDN PXJDRH.

47. Левин Г. Г. Исторические связи якутского языка с древними тюркскими языками VII-IX вв. (в сравнительно-сопоставительном аспекте с восточно-тюркскими и монгольскими языками) / Г. Г.Левин. – Якутск: Изд-во СВФУ, 2013. – 439 с.

48. Малярчук Б. А. Полиморфизм генов карнитин-ацилтрансфераз у коренного населения Сибири / Б. А. Малярчук, М. В. Деренко // Экологическая генетика. – 2017. – Т. 15, № 4. – С. 13-18. – DOI 10.17816/ecogen15413-18. – EDN YOETYA.

49. Марачев А. Г. Морфофункциональные проявления адаптации респираторного тракта у жителей Севера / А. Г. Марачев, Л. Н. Матвеев / Материалы IV международного симпозиума, Новосибирск. – 1978. – Т. 1. – С. 98-99.

50. Миронова Г. Е. Хронический обструктивный бронхит в условиях Крайнего Севера : (значение оксидант. статуса больного и антиоксидант. терапии) / Г. Е. Миронова, Е. П. Васильев, Б. Т. Величковский ; Якут. науч. центр Рос. акад. мед. наук и Правительства Респ. Саха (Якутия), Якут. гос. ун-т им. М. К. Аммосова, Рос. гос. мед. ун-т. - Красноярск : ЯГУ, 2003. - 169 с.

51. Мишнина Г. А. Потепление и выпадение осадков в зимний период при восточном процессе на территории Якутской АССР. Сб. "Вопросы географии Якутии", Як.кн. из-во, Якутск, 1961

52. Некрасов И. А. Вечная мерзлота Якутии. – Якутск. – 1984.

53. Нельсон Д. Основы биохимии Ленинджера / Д. Нельсон, М. Кокс // М.: Бином. – 2014. – Т. 2 – С. 586

54. Никанорова А. А. Признаки полярного Т3 синдрома у молодых мужчин в Якутии / А. А. Никанорова, Н. А. Барашков, В. Г. Пшенникова (и др.) // Якутский медицинский журнал. – 2024. – № 1(85). – С. 5-8. – DOI 10.25789/YMJ.2024.85.01. – EDN GKYWOZ.

55. Никанорова А. А. Аллостаз щитовидной железы 2 типа у жителей Якутии / А. А. Никанорова, Т. В. Борисова, В. Г. Пшенникова (и др.) // Якутский медицинский журнал. – 2024. – № 2(86). – С. 80-84. – DOI 10.25789/YMJ.2024.86.19. – EDN BRZXGJ.

56. Николаев Р. И. Пища якутов (в свете соседних культур) / Сомоготто. – Якутск: Якутский край, 2009. – 168 с.

57. Ноздрачев К. Г. Распространенность факторов риска ИБС и показатели инсулинемии у коренных и пришлых жителей Эвенкии / К. Г. Ноздрачев, С. А. Догадин, В. Т. Манчук //Байкальский медицинский журнал. – 2005. – Т. 50. – №. 1. – С. 73-77.

58. Окладников А. П. История Якутской АССР: Якутия до вхождения в состав Российского государства. 1955, М.: Издательство Академии наук СССР.

59. Окладников А. П. Шишкинские писаницы : памятник древней культуры Прибайкалья. – Иркутск : Иркутское книжное издательство, 1959. – 209, [2] с.

60. Олесова Л. Д. Состояние биохимических и иммунологических показателей у населения Республики Саха (Якутия) / Л. Д. Олесова, З. Н. Кривошапкина, А. С. Гольдерова (и др.) // – Якутск : Общество с ограниченной ответственностью "ПРИНТ", 2019. – 240 с. – ISBN 978-5-9631-0782-9. – EDN TBGBMH.

61. Осипова Л. П. Современная геномика в изучении проблем адаптации человека к климату в высоких широтах Сибири / Л. П. Осипова, Д. В. Личман, Х. Брайан (и др.) //Научные результаты биомедицинских исследований. – 2020. – Т. 6. – №. 3. – С. 323-337.

62. Панин Л. Е. Гомеостаз и проблемы приполярной медицины (ме¬тодологические аспекты адаптации) //Бюл. Сиб. отд-ния РАМН. - 2010. -Т. 30, №3.-С. 6-11. 224. EDN: MSSFQP

63. Панин Л. Е. Энергетические аспекты адаптации. – 1978.

64. Пастухов Ю. Ф. Адаптация к холоду и условиям Субарктики: проблемы термофизиологии / Ю. Ф. Пастухов, А. Л. Максимов, В. В. Хаскин // – 2003.

65. Петрова М. Н. Особенности сезонности питания в Якутии //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – №. 10. – С. 84-90.

66. Петрова П. Г. Роль неспецифических и иммунологических показателей резистентности организма в механизмах адаптации населения Якутии к экстремальным условиям Крайнего Севера: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – Москва, 1994. – 291 с.

67. Поляков Л. М. Липидный спектр сыворотки крови у представителей коренного и пришлого населения Ямало-Ненецкого автономного округа / Л. М. Поляков, А. А. Розуменко, Л. П. Осипова (и др.) //Сибирский научный медицинский журнал. – 2015. – Т. 35. – №. 6. – С. 66-69.

68. Попова О. Н., Гудков А. Б. Морфофункциональные особенности дыхательной системы у северян обзор //Экология человека. – 2009. – №. 2. – С. 53-58.

69. Популяционно-генетические исследования населения Республики Саха (Якутия) / под редакцией С.А. Федоровой, Н.А. Барашкова. – Новосибирск – Наука. 2022. – 188 с. ISBN 978–5-02-041491-4

70. Происхождение якутов: анализ гаплотипов Y-хромосомы / В. Н. Харьков, В. А.Степанов, О. Ф.Медведева // Молекулярная биология. – 2008. – V. 42, № 2. – С. 226-237

71. Рекомендации ВОЗ по интерпретации значений критерия ИМТ (URL: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html) (15.05.2016)

72. Рябова Т. И. Липидный спектр сыворотки крови у коренного (эвены, нанайцы, ульчи) и пришлого населения Приамурья / Т. И. Рябова, Т. В. Попова //Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – №. 4. – С. 106-108.

73. Саввин А. А. Пища якутов до развития земледелия: опыт историко-этнографической монографии. Якутск, 2005

74. Соколова З. П. Жилище народов Сибири : (опыт типологии) / З. П. Соколова ; Российская академия наук, Институт этнологии и антропологии им. Н. Н. Миклухо-Маклая. - Москва : ИПА "Три Л", 1998. - 284 с. : ил.).

75. Степанов В. А. Поиск генетических маркеров адаптации к климату у населения северной Евразии / В. А. Степанов, В. Н. Харьков, К. В. Вагайцева (и др.) // Генетика. – 2017. – Т. 53. – № 11. – С. 1254–1266.

76. Степанова Е. Г. Некоторые показатели углеводного обмена у коренных и пришлых жителей Чукотки // Современные проблемы диганостики и терапии заболеваний внутренних органов. Новосибирск, 1985. С. 48-50

77. Томский М. И. Бурая жировая ткань и экстремально холодный климат / М. И. Томский, Р. Чинти, Д. Г. Тихонов (и др.) // Якутский медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 44-45.

78. Турчинский В. И. Ишемическая болезнь сердца на Крайнем Севере. - Новосибирск: Наука, 1980. - 279 с.

79. Устюжанинова Н. В. Ультраструктурные особенности респираторной ткани у жителей разных регионов России /Н. В. Устюжанинова, Г. Р. Шишкин // Эколого-физиологические процессы адаптации. – М., 1994. – С. 285–286.

80. Федоров А. И. Иммунологическая реактивность трудоспособного населения в природно-климатических условиях Якутии : специальность 03.03.01 "Физиология" : диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Федоров Афанасий Иванович. – Архангельск, 2010. – 158 с.

81. Федорова С.А. Особенности структуры генофонда и генетическая история Саха (якутов) / С.А. Федорова, Э.К. Хуснутдинова // Генетика. - 2022. - Т.58. - №12. - С.1349-1366.

82. Хаскин В. В. Биохимические механизмы адаптации к холоду. (Гл. 9) // Физиология терморегуляции. Л., 1984. С. 237–266.

83. Хаснулин В. И. Введение в полярную медицину. Новосибирск: СО РАМН, 1998, 337 с.

84. Шашкова Е. Ю. Особенности иммунных реакций у кочующих чумработниц Ненецкого автономного округа / Е. Ю. Шашкова, Е. В. Поповская // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 2(48). – С. 104-106.

85. Щёголева Л. С. Иммунные реакции у взрослых-северян в условиях стандартной антигенной нагрузки //Экология человека. – 2010. – №. 5. – С. 11-16.

86. Щёголева Л. С. Содержание клеток CD8+ и CD16+ у жителей разных возрастных групп, проживающих в Арктической зоне / Л. С. Щёголева, Т. Б. Сергеева // Журнал медико-биологических исследований. – 2015. – №. 1. – С. 76-83.

87. Щеголева Л. С. Особенности гуморального иммунного ответа у жителей приполярного региона / Л. С. Щеголева, О. Е. Филиппова, М. В. Некрасова // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Естественные науки. – 2012. – № 2. – С. 66-70.

88. Щеголева, Л. С. Резервные возможности иммунного гомеостаза у человека на Севере : специальность 03.00.13 : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук / Щеголева Любовь Станиславовна. – Архангельск, 2005. – 37 с.

89. Якименко М. А. Критерии адаптации человека к холоду / А. М. Якименко, Т. Г. Симонова, Т. В. Козырева (и др.) // Гигиена и санитария. – 1984. – №. 1. – С. 9-11.

90. Abu Rached N. Primary Thyroid Dysfunction Is Prevalent in Hidradenitis Suppurativa and Marked by a Signature of Hypothyroid Graves' Disease: A Case–Control Study / N. Abu Rached, J. W. Dietrich, L. Ocker (et al.) // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – V. 12(23). – P. 7490. DOI: 10.3390/jcm12237490

91. Acheson A. A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death / A. Acheson, J. C. Conover, J. C. Fandl (et al.) // Nature. – 1995. – V. 374(6521). – P. 450-453. DOI: 10.1038/374450a0

92. Adams S. H. Uncoupling protein homologs: emerging views of physiological function // The Journal of nutrition. – 2000. – V. 130(4). – P. 711-714. DOI: 10.1093/jn/130.4.711

93. Ahima R. S. Regulation of neuronal and glial proteins by leptin: Implications for brain development / R. S. Ahima, C. Bjorbaek, S. Osei (et al.) // Endocrinology. – 1999. – V. 140(6). – P. 2755-2762. DOI: 10.1210/endo.140.6.6774

94. Al-Daghri N. M. Irisin as a predictor of glucose metabolism in children: sexually dimorphic effects / N. M. Al-Daghri, K. M. Alkharfy, S. Rahman (et al.) // Eur J Clin Invest. – 2014. – V. 44(2).– P. 119-124. DOI: 10.1111/eci.12196

95. Allen J. A. The influence of Physical conditions in the genesis of species // Radical Review : journal. – 1877. – V. 1. – P. 108-140.

96. Altshuler-Keylin S. Beige adipocyte maintenance is regulated by autophagy-induced mitochondrial clearance / S. Altshuler-Keylin, K. Shinoda, Y. Hasegawa (et al.) //Cell metabolism. – 2016. – V. 24. – №. 3. – P. 402-419.

97. Alvarez-Crespo M. Essential role of UCP1 modulating the central effects of thyroid hormones on energy balance / M. Alvarez-Crespo, R. I. Csikasz, N. Martinez-Sanchez (et al.) // Molecular Metabolism. –2016. – V. 5. – P. 271-282.

98. Ameur A. Genetic adaptation of fatty-acid metabolism: a human-specific haplotype increasing the biosynthesis of long-chain omega-3 and omega-6 fatty acids //The American Journal of Human Genetics. – 2012. – V. 90. – №. 5. – P. 809-820.

99. An J. J. Discrete BDNF neurons in the paraventricular hypothalamus control feeding and energy expenditure/ J. J. An, G. Y. Liao, C. E. Kinney (et al.) //Cell metabolism. – 2015. – V. 22. – №. 1. – P. 175-188. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.05.008

100. Anastasilakis A. D. Circulating irisin in healthy, young individuals: day-night rhythm, effects of food intake and exercise, and associations with gender, physical activity, diet, and body composition / A. D. Anastasilakis, S. A. Polyzos, Z. G. Saridakis (et al.) // J Clin Endocrinol Metab. – 2014. – V. 99. – №. 9. – P. 3247-3255.

101. Andersen S. Thyroid hyperactivity with high thyroglobulin in serum despite sufficient iodine intake in chronic cold adaptation in an Arctic Inuit hunter population / S. Andersen, K. Kleinschmidt, B. Hvingel, P. Laurberg //European journal of endocrinology. – 2012. – V. 166. – №. 3. – P. 433-440. DOI: 10.1530/EJE-11-0888

102. Andersson J. Association of Adipose Tissue Blood Flow with Fat Depot Sizes and Adipokines in Women / J. Andersson, F. Karpe, L-G. Sjöström (et al.,) //International journal of obesity. – 2012. – V. 36. – №. 6. – P. 783-789. DOI: 10.1038/ijo.2011.152

103. Andrzejczak A. NGS Sequencing Reveals New UCP1 Gene Variants Potentially Associated with MetS and/or T2DM Risk in the Polish Population-A Preliminary Study / A. Andrzejczak, A. Witkowicz, D. Kujawa (et al.,) //Genes. – 2023. – V. 14. – №. 4. – P. 789. doi:10.3390/genes14040789.

104. Arsenijevic D. Disruption of the uncoupling protein-2 gene in mice reveals a role in immunity and reactive oxygen species production / D. Arsenijevic, H. Onuma, C. Pecqueur (et al.) // Nature genetics. – 2000. – V. 26(4). – P. 435-439.

105. Au-Yong I. T. Brown adipose tissue and seasonal variation in humans / I. T. Au-Yong, N. Thorn, R. Ganatra (et al.) // Diabetes. – 2009. – V. 58. – №. 11. – P. 2583-2587. DOI: 10.2337/db09-0833

106. Ayoub S. S. Acetaminophen-induced hypothermia in mice is mediated by a prostaglandin endoperoxide synthase 1 gene-derived protein / S. A. Ayoub, R. M. Botting, S. Goorha (et al.) //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2004. – V. 101. – №. 30. – P. 11165-11169. DOI: 10.1073/pnas.0404185101

107. Bandell M. High-throughput random mutagenesis screen reveals TRPM8 residues specifically required for activation by menthol / M. Bandell, A. E. Dubin, M. J. Petrus (et al.) // Nature neuroscience. – 2006. – V. 9. – №. 4. – P. 493-500.

108. Bang H. O. Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west coast Eskimos / H. O. Bang, J. Dyerberg //Acta Medica Scandinavica. – 1972. – V. 192. – №. 1-6. – P. 85-94.

109. Barbe C. Triiodothyronine-mediated upregulation of UCP2 and UCP3 mRNA expression in human skeletal muscle without coordinated induction of mitochondrial respiratory chain genes / C. Barbe, D. Larrouy, C. Boulanger, E. (et al.) // The FASEB Journal. – 2001. – V. 15(1). – P. 13-15. DOI: 10.1096/fj.00-0502fje

110. Bartelt A. Adipose tissue browning and metabolic health / A. Bartelt, J. Heeren //Nature Reviews Endocrinology. – 2014. – V. 10. – №. 1. – P. 24-36. DOI: 10.1038/nrendo.2013.204

111. Bautista D. M. The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold / D. M. Bautista, J. Siemens, J. M. Glazer (et al.) //Nature. – 2007. – V. 448. – №. 7150. – P. 204-208. DOI: 10.1038/nature05910

112. Beall C. M. Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives // Proc Natl Acad Sci. – 2007. – V. 104. – №. suppl_1. – P. 8655-8660.

113. Beleza S. The timing of pigmentation lightening in Europeans //Molecular biology and evolution. – 2013. – V. 30. – №. 1. – P. 24-35.

114. Bell D. G. Relative intensity of muscular contraction during shivering / D. G. Bell, C. Tikuisis, I. Jacobs // J Appl Physiol. – 1992. – V. 72. – №. 6. – P. 2336-2342.

115. Benbaibeche H. Pathophysiological characterization of metabolic syndrome in overweight, obese and type 2 diabetic Algerian subjects: interest of adipokines as dysmetabolic biomarkers / H. Benbaibeche, El-M. Haffaf, G. Kacimi (et al.) //Annales de Biologie Clinique. – 2014. – V. 72. – №. 4. – P. 463-472. DOI: 10.1684/abc.2014.0980

116. Benz M. Die Neolithisierung im Vorderen Orient. – Ex oriente, 2000.

117. Best A. W. Variation in human functional eccrine gland density and its implications for the evolution of human sweating / A. W. Best, D. E. Lieberman, A. R. Gerson (et al.) // Am J Phys Anthropol. – 2023. – V. 181. – №. 3. – P. 379-391.

118. Bianco A. C. Cold exposure rapidly induces virtual saturation of brown adipose tissue nuclear T3 receptors / A. C. Bianco, J. E. Silva // Am J Physiol Endocrinol Metab. – 1988. – V. 255. – №. 4. – P. E496-E503. doi:10.1152/ajpendo.1988.255.4.E496.

119. Bibel M. Neurotrophins: key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system / M. Bibel, Y. A. Barde //Genes & development. – 2000. – V. 14. – №. 23. – P. 2919-2937. DOI: 10.1101/gad.841400

120. Bienboire-Frosini C. The role of brown adipose tissue and energy metabolism in mammalian thermoregulation during the perinatal period / C. Bienboire-Frosini, D. Wang, M. Marcet-Rius (et al.) //Animals. – 2023. – V. 13. – №. 13. – P. 2173. doi:10.3390/ani13132173.

121. Bishnoi M. Expression of multiple Transient Receptor Potential channel genes in murine 3T3-L1 cell lines and adipose tissue / M. Bishnoi, K. K. Kondepudi, A. Gupta (et al.) //Pharmacological Reports. – 2013. – V. 65(3). – P. 751-755. DOI: 10.1016/s1734-1140(13)71055-7

122. Bjerregaard P. Blood pressure among the Inuit (Eskimo) populations in the Arctic / P. Bjerregaard, E. Dewailly, T.K. Young Carole Blanchet (et al.) // Scand J Public Health. – 2003. – V. 31. – №. 2. – P. 92-99.

123. Blondin D. P. Selective impairment of glucose but not fatty acid or oxidative metabolism in brown adipose tissue of subjects with type 2 diabetes / D. P. Blondin, S. M. Labbé, C. Noll (et al.) //Diabetes. – 2015. – V. 64. – №. 7. – P. 2388-2397.

124. Bocquet-Appel J. P., Bar-Yosef O. (ed.). The Neolithic demographic transition and its consequences. – Springer Science & Business Media, 2008.

125. Bogin B. Bergmann's rule is a "just-so" story of human body size / B. Bogin, M. Hermanussen, C. Scheffler // J Physiol Anthropol. – 2022. – V. 41. – №. 1. – P. 15. DOI: 10.1186/s40101-022-00287-z

126. Bolognini D. Recurrent evolution and selection shape structural diversity at the amylase locus / D. Bolognini, A. Halgren, R. N. Lou (et al.) //Nature. – 2024. – V. 634. – №. 8034. – P. 617-625.

127. Boss O. Uncoupling protein-3: a new member of the mitochondrial carrier family with tissue-specific expression / O. Boss, S. Samec, A. Paoloni-Giacobino (et al.) //FEBS letters. – 1997. – V. 408. – №. 1. – P. 39-42. DOI: 10.1016/s0014-5793(97)00384-0

128. Boström C. A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis / C. Boström, J. Wu, M. C. Jedrychowski (et al.) //Nature. – 2012. – V. 481. – №. 7382. – P. 463-468. doi: 10.1038/nature10777.

129. Bragazzi N. L. We are what, when, and how we eat: the evolutionary impact of dietary shifts on physical and cognitive development, health, and disease / N. L. Bragazzi, D. Del Rio, E. A. Mayer (et al.) //Advances in Nutrition. – 2024. – C. 100280.

130. Brauchi S. Clues to understanding cold sensation: thermodynamics and electrophysiological analysis of the cold receptor TRPM8 / S. Brauchi, C. Orio, R. Latorre // Proc Natl Acad Sci. – 2004. – V. 101(43). – P. 15494-15499. DOI: 10.1073/pnas.0406773101

131. Brent G. A. Capacity for cooperative binding of thyroid hormone (T3) receptor dimers defines wild type T3 response elements / G. A. Brent, G. R. Williams, J. W. Harney (et al.) //Molecular Endocrinology. – 1992. – V. 6. – №. 4. – P. 502-514. DOI: 10.1210/mend.6.4.1584220

132. Brent G. A. Mechanisms of thyroid hormone action //The Journal of clinical investigation. – 2012. – V. 122. – №. 9. – P. 3035-3043. DOI: 10.1172/JCI60047

133. Bribiescas R. G. Serum leptin levels and anthropometric correlates in Ache Amerindians of eastern Paraguay // Am J Phys Anthropol. – 2001. – V. 115. – №. 4. – P. 297-303. DOI: 10.1002/ajpa.1085

134. Brychta R. J. The thermoneutral zone in women takes an “arctic” shift compared to men / R. J. Brychta, S. McGehee, S. Huang (et al.) // Proc Natl Acad Sci. – 2024. – V. 121. – №. 19. – P. e2311116121. DOI: 10.1073/pnas.2311116121

135. Butaric L. N. Differential scaling patterns in maxillary sinus volume and nasal cavity breadth among modern humans //The Anatomical Record. – 2015. – V. 298. – №. 10. – P. 1710-1721. DOI: 10.1002/ar.23182

136. Cakir I. Leptin receptor signaling in Sim1-expressing neurons regulates body temperature and adaptive thermogenesis / I. Cakir, M. Diaz-Martinez, C. L. Pan (et al.) //Endocrinology. – 2019. – V. 160. – №. 4. – P. 863-879. DOI: 10.1210/en.2019-00062

137. Campfield L. A. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks / L. A. Campfield, F. J. Smith, Y. Guisez (et al.) //Science. – 1995. – V. 269(5223). – P. 546-549. DOI: 10.1126/science.7624778

138. Cannon B. Brown adipose tissue: function and physiological significance / B. Cannon, J. A. N. Nedergaard // Physiological reviews. – 2004. – V. 84. – №. 1. – P. 277-359. DOI: 10.1152/physrev.00015.2003

139. Cannon B. Thyroid hormones: igniting brown fat via the brain / B. Cannon, J. Nedergaard //Nature Medicine. – 2010. – V. 16. – №. 9. – P. 965-967.

140. Cardona A. Genome-wide analysis of cold adaptation in indigenous Siberian populations / A. Cardona, L. Pagani, T. Antao (et al.) //PloS one. – 2014. – V. 9. – №. 5. – P. e98076.

141. Carlberg C. Nutrigenomics in the context of evolution //Redox Biology. – 2023. – V. 62. – P. 102656.

142. Carvalho S. D. Central role of brown adipose tissue thyroxine 5′-deiodinase on thyroid hormone-dependent thermogenic response to cold / S. D. Carvalho, E. T. Kimura, A. C. Bianco (et al.) //Endocrinology. – 1991. – V. 128. – №. 4. – P. 2149-2159. DOI: 10.1210/endo-128-4-2149

143. Castellá M. Adipose tissue plasticity in pheochromocytoma patients suggests a role of the splicing machinery in human adipose browning / M. Castellá, A.

Blasco-Roset, M. Peyrou (et al.) //Iscience. – 2023. – V. 26. – №. 6. – P. 106847. DOI: 10.1016/j.isci.2023.106847

144. Caterina M. J. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway / M. J. Caterina, M. A. Schumacher, M. Tominaga (et al.) //Nature. – 1997. – V. 389. – №. 6653. – P. 816-824. DOI: 10.1038/39807

145. Celi F. S. Human brown adipose tissue plasticity: hormonal and environmental manipulation //Hormones, metabolism and the benefits of exercise. – 2017. – P. 1-11. DOI: 10.1007/978-3-319-72790-5_1

146. Celi F. S. Minimal changes in environmental temperature result in a significant increase in energy expenditure and changes in the hormonal homeostasis in healthy adults / F. S. Celi, R. J. Brychta, J. D. Linderman (et al.) //European Journal of Endocrinology. – 2010. – V. 163(6). – P. 863-872. DOI: 10.1530/EJE-10-0627

147. Celi F. S. Physiology and relevance of human adaptive thermogenesis response / F. S. Celi, T. N. Le, B. Ni //Trends in Endocrinology & Metabolism. – 2015. – V. 26(5). – P. 238-247. DOI: 10.1016/j.tem.2015.03.003

148. Cha M. H. Association of *UCP1* genetic polymorphisms with blood pressure among Korean female subjects / M. H. Cha, B. K. Kang, D. Suh (et al.) //Journal of Korean medical science. – 2008. – V. 23. – №. 5. – P. 776-780. DOI: 10.3346/jkms.2008.23.5.776

149. Cha M. H. The effects of uncoupling protein 3 haplotypes on obesity phenotypes and very low-energy diet-induced changes among overweight Korean female subjects / M. H. Cha, H. D. Shin, K. S. Kim (et al.) //Metabolism. – 2006. – V. 55. – №. 5. – P. 578-586. DOI: 10.1016/j.metabol.2005.11.012

150. Chan C. B. Increased uncoupling protein-2 levels in β-cells are associated with impaired glucose-stimulated insulin secretion: mechanism of action / C. B. Chan, D. D. Leo, J. W. Joseph (et al.) // Diabetes. – 2001. – V. 50. – №. 6. – P. 1302-1310. DOI: 10.2337/diabetes.50.6.1302

151. Chan J. L. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men / J. L. Chan, K. Heist, A.

M. De Paoli (et al.) // The Journal of clinical investigation. – 2003. – V. 111. – №. 9. – P. 1409-1421. DOI: 10.1172/JCI17490

152. Chang S. H. Enhanced Edar signalling has pleiotropic effects on craniofacial and cutaneous glands / S. H. Chang, S. Jobling, K. Brennan (et al.) //PloS one. – 2009. – V. 4. – №. 10. – P. e7591. DOI: 10.1371/journal.pone.0007591

153. Chaplin G. Geographic distribution of environmental factors influencing human skin coloration //Am J Phys Anthropol.: The Official Publication of the American Association of Physical Anthropologists. – 2004. – V. 125. – №. 3. – P. 292-302.

154. Chatzitomaris A. Thyroid allostasis–adaptive responses of thyrotropic feedback control to conditions of strain, stress, and developmental programming / A. Chatzitomaris, R. Hoermann, J. E. Midgley (et al.) //Frontiers in endocrinology. – 2017. – V. 8. – P. 163. DOI: 10.3389/fendo.2017.00163

155. Chaudhuri C. Role of Metabolic Risk Factors, Family History, and Genetic Polymorphisms (PPARγ and TCF7L2) on Type 2 Diabetes Mellitus Risk in an Asian Indian Population / C. Chaudhuri, M. Das, I. Lodh, R. Goswami //Public health genomics. – 2021. – V. 24. – №. 3-4. – P. 131-138. DOI: 10.1159/000514506

156. Chen K. Y. Brown fat activation mediates cold-induced thermogenesis in adult humans in response to a mild decrease in ambient temperature / K. Y. Chen, R. J. Brychta, J. D. Linderman (et al.) //J Clin Endocrinol Metab. – 2013. – V. 98. – №. 7. – P. E1218-E1223. DOI: 10.1210/jc.2012-4213

157. Chen N. Different adaptations of Chinese winter-over expeditioners during prolonged Antarctic and sub-Antarctic residence / N. Chen, Q. Wu, H. Li (et al.) //International journal of biometeorology. – 2016. – V. 60. – P. 737-747. doi:10.1007/s00484-015-1069-8.

158. Chen Y. Creatine ameliorates high-fat diet-induced obesity by regulation of lipolysis and lipophagy in brown adipose tissue and liver / Y. Chen, Y. Jiang, T. Cui (et al.) //Biochimie. – 2023. – V. 209. – P. 85-94. DOI: 10.1016/j.biochi.2023.02.004

159. Cheng S. Y. Molecular aspects of thyroid hormone actions / S. Y. Cheng, J. L. Leonard, C. J. Davis //Endocrine reviews. – 2010. – V. 31. – №. 2. – P. 139-170.

160. Chevalier C. Gut microbiota orchestrates energy homeostasis during cold / C. Chevalier, O. Stojanović, D. J. Colin (et al.) //Cell. – 2015. – V. 163. – №. 6. – P. 1360-1374. DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.004

161. Chinsomboon J. The transcriptional coactivator PGC-1α mediates exercise-induced angiogenesis in skeletal muscle / J. Chinsomboon, J. Ruas, R. K. Gupta (et al.) //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2009. – V. 106. – №. 50. – P. 21401-21406. doi: 10.1073/pnas.0909131106.

162. Choi K. M. Interleukin-15 and irisin serum concentrations are not related to cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes from Korea and Germany / K. M. Choi, S. Y. Hwang, K. Han (et al.) //Acta Diabetologica. – 2020. – V. 57. – P. 381-384. DOI: 10.1007/s00592-019-01417-3

163. Chuang Y-C. Peroxisome proliferator-activated receptors γ/mitochondrial uncoupling protein 2 signalling protects against seizure-induced neuronal cell death in the hippocampus following experimental status epilepticus / Y-C. Chuang, T-K. Lin, H-Y. Huang (et al.) // Journal of neuroinflammation. – 2012. – V. 9. – P. 1-18. DOI: 10.1186/1742-2094-9-1.

164. Churchill S. E. Morphological variation and airflow dynamics in the human nose / S. E. Churchill, L. L. Shackelford, J. N. Georgi (et al.) //American Journal of Human Biology: The Official Journal of the Human Biology Association. – 2004. – V. 16. – №. 6. – P. 625-638. DOI: 10.1002/ajhb.20074

165. Clemente F. J. A selective sweep on a deleterious mutation in CPT1A in Arctic populations / J. Clemente, A. Cardona, C. E. Inchley (et al.) //The American Journal of Human Genetics. – 2014. – V. 95. – №. 5. – P. 584-589.

166. Cohade C. Uptake in supraclavicular area fat ("USA-Fat"): description on 18F-FDG PET/CT / C. Cohade, M. Osman, H. K. Pannu (et al.) //Journal of Nuclear Medicine. – 2003. – V. 44. – №. 2. – P. 170-176.

167. Collins S., Kuhn C. M. Role of leptin in fat regulation //Nature. – 1996. – V. 380. – №. 6576.

168. Commins S. C. Central leptin regulates the UCP1 and obGenes in brown and white adipose tissue via different β-adrenoceptor subtypes / S. C. Commins, C. M.

Watson, N. Levin (et al.) //Journal of Biological Chemistry. – 2000. – V. 275. – №. 42. – P. 33059-33067. DOI: 10.1074/jbc.M006328200

169. Commins S. C. Induction of uncoupling protein expression in brown and white adipose tissue by leptin / S. C. Commins, C. M. Watson, M. A. Padgett (et al.) //Endocrinology. – 1999. – V. 140. – №. 1. – P. 292-300. DOI: 10.1210/endo.140.1.6399

170. Conde J. Adipokines: biofactors from white adipose tissue. A complex hub among inflammation, metabolism, and immunity / J. Conde, M. Scotece, R. Gómez (et al.) // Biofactors. – 2011. – V. 37. – №. 6. – P. 413-420. DOI: 10.1002/biof.185

171. Considine R. T. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans / R. T. Considine, M. K. Sinha, M. L. Heiman (et al.) // New England Journal of Medicine. – 1996. – V. 334. – №. 5. – P. 292-295. DOI: 10.1056/NEJM199602013340503

172. Corrales C. PPARs and metabolic disorders associated with challenged adipose tissue plasticity / C. Corrales, A. Vidal-Puig, G. Medina-Gómez //International Journal of Molecular Sciences. – 2018. – V. 19. – №. 7. – P. 2124. DOI: 10.3390/ijms19072124

173. Cortright R. N. Regulation of skeletal muscle UCP-2 and UCP-3 gene expression by exercise and denervation / R. N. Cortright, D. Zheng, J. C. Jones (et al.) //Am J Physiol Endocrinol Metab. – 1999. – V. 276. – №. 1. – P. E217-E221. DOI: 10.1152/ajpendo.1999.276.1.E217

174. Cowley M. A. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus / M. A. Cowley, J. L. Smart, M. Rubinstein (et al.) // Nature. – 2001. – V. 411. – №. 6836. – P. 480-484. DOI: 10.1038/35078085

175. Crawford N. G. Loci associated with skin pigmentation identified in African populations / N. G. Crawford, D. E. Kelly, M. E. B. Hansen (et al.) //Science. – 2017. – V. 358. – №. 6365. – P. eaan8433.

176. Csiky B. Cardiometabolic effects of irisin in patients with end-stage renal disease on regular hemo-or peritoneal dialysis / B. Csiky, B. Sági, V. Emmert (et al.) //Blood Purification. – 2022. – V. 51. – №. 5. – P. 450-457.

177. Cui M. TRPV1 receptors in the CNS play a key role in broad-spectrum analgesia of TRPV1 antagonists / M. Cui, C. Honore, C. Zhong (et al.) //Journal of Neuroscience. – 2006. – V. 26. – №. 37. – P. 9385-9393. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1246-06.2006

178. Cui T. Thyroid allostasis in drug-free affective disorder patients / T. Cui, Z. Qi, M. Wang (et al.) // Psychoneuroendocrinology. – 2024. – V. 162. – P. 106962. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2024.106962

179. Cypess A. M. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans / A. M. Cypess, S. Lehman, G. Williams (et al.) //New England journal of medicine. – 2009. – V. 360. – №. 15. – P. 1509-1517. DOI: 10.1056/NEJMoa0810780

180. Daghestani M. H. Hormonal levels of leptin, insulin, ghrelin, and neuropeptide Y in lean, overweight, and obese Saudi females / M. H. Daghestani, C. T. Ozand, A. R. Al-Himadi (et al.) // Saudi Medical Journal. – 2007. – V. 28. – P. 1191–1197.

181. Das S. ATP citrate lyase improves mitochondrial function in skeletal muscle / S. Das, F. Morvan, B. Jourde (et al.) //Cell metabolism. – 2015. – V. 21. – №. 6. – P. 868-876. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.05.006

182. Davies L. E. C. The Eskimos of the Northwest Passage: a survey of dietary composition and various blood and metabolic measurements / L. E. C. Davies, S. Hanson //Canadian Medical Association Journal. – 1965. – V. 92. – №. 5. – P. 205.

183. Davis T. R. A. Chamber cold acclimatization in man //Journal of applied physiology. – 1961. – V. 16. – №. 6. – P. 1011-1015.

184. de Lange C. Uncoupling protein-3 is a molecular determinant for the regulation of resting metabolic rate by thyroid hormone / C. de Lange, A. Lanni, L. Beneduce (et al.) // Endocrinology. – 2001. – V. 142. – №. 8. – P. 3414-3420. DOI: 10.1210/endo.142.8.8303

185. Ponte A. D. Time-related behaviour of endocrine secretion: circannual variations of FT3, cortisol, HGH and serum basal insulin in healthy subjects / A. D. Ponte, M. T. Guagnano, S. Sensi (et al.) //Chronobiology International. – 1984. – V. 1. – №. 4. – P. 297-300.

186. Dempersmier J. Cold-inducible Zfp516 activates UCP1 transcription to promote browning of white fat and development of brown fat / J. Dempersmier, A. Sambeat, O. Gulyaeva (et al.) // Molecular cell. – 2015. – V. 57. – №. 2. – P. 235-246. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.12.005

187. den Hertog H. M. The Paracetamol (Acetaminophen) In Stroke (PAIS) trial: a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase III trial / H. M. den Hertog, H. Bart van der Worp, H. M. A. van Gemert (et al.) // The Lancet Neurology. – 2009. – V. 8. – №. 5. – P. 434-440. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70051-1

188. Devlin M. J. The «Skinny» on Brown Fat, Obesity, and Bone / M. J. Devlin // Am J Phys Anthropol. – 2015. – V. 156. – P. 98-115. DOI: 10.1002/ajpa.22661

189. Dhaka A. TRPM8 is required for cold sensation in mice / A. Dhaka, A. N. Murray, J. Mathur (et al.) // The neuron. – 2007. – V.54(3). – P. 371-378. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.02.024.

190. Dhamrait S. S. Variation in the uncoupling protein 2 and 3 genes and human performance / S. S. Dhamrait, A. G. Williams, S. H. Day (et al.) // Journal of applied physiology. – 2012. – V.112(7). – P. 1122–1127. DOI: 10.1152/japplphysiol.00766.2011.

191. Di Franco A. Dissection of the origin of brown fat in adults using a new model of adipose tissue stem cells derived from the tissue surrounding pheochromocytoma / A. Di Franco, D. Guasti, B. Mazzanti (et al.) // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2014. – V.99(10) – P. E1903-E1912. DOI: 10.1210/jc.2014-1431.

192. Dietrich J. W. Calculated parameters of thyroid homeostasis: emerging tools for differential diagnosis and clinical research / J. W. Dietrich, G. Landgrafe-Mende (et al.) // Frontiers in Endocrinology. – 2016. – V.7. – P. 57. DOI: 10.3389/fendo.2016.00057

193. Dietrich J. W. Der hypophysen-schilddrüsen-regelkreis: Entwicklung und klinische anwendung eines nichtlinearen modells. – Logos-Verlag, 2002. DOI:10.13140/RG.2.1.4845.9368

194. Dietrich J. W. SPINA-THYR: a new system-theoretical approach to determining the secretory capacity of the thyroid gland / D. W. Dietrich, M. R. Fischer, J. Yauch (et al.) // European Journal of Internal Medicine. – 1999. – V.10(1). – P. S34.

195. Dietrich J. W. The AQUA-FONTIS Study: protocol of a multidisciplinary, cross-sectional and prospective longitudinal study for developing standardized diagnostics and classification of non-thyroidal illness syndrome / J. W. Dietrich, A. Stachon, B. Antic (et al.) // BMC Endocrine Disorders. – 2008. – V.8. – P. 1-9. DOI: 10.1186/1472-6823-8-13

196. Dietrich J. W. Thyrotropic feedback control: evidence for an additional ultrashort feedback loop from fractal analysis / J. W. Dietrich, A. Tschesche, C. R. Pickardt (et al.) // Cybernetics and Systems: An International Journal. – 2004. – V.35. – №. 4. – P. 315-331. https://doi.org/10.1080/01969720490443354

197. Dietrich J. W. TSH and thyrotropic agonists: key actors in thyroid homeostasis / J. W. Dietrich, G. Landgrafe, E. H. Fotiadou //Journal of thyroid research. – 2012. – V.2012. – №. 1. – P. 351864. DOI: 10.1155/2012/351864

198. Dittner C. At thermoneutrality, acute thyroxine-induced thermogenesis and pyrexia are independent of UCP1 / C. Dittner, E. Lindsund, B. Cannon (et al.) // Molecular metabolism. – 2019. – V.25. – P. 20-34. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.05.005

199. Doorly D. J. Nasal architecture: form and flow / D. J. Doorly, D. J. Taylor, A. M. Gambaruto (et al.) // Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences. – 2008. – V.366. – №. 1879. – P. 3225-3246. DOI: 10.1098/rsta.2008.0083

200. Echtay K. S. Mitochondrial uncoupling proteins—what is their physiological role? //Free Radical Biology and Medicine. – 2007. – V.43(10). – P. 1351-1371. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.08.011.

201. Echtay K. S. Superoxide activates mitochondrial uncoupling proteins / K. S. Echtay, D. Roussel, J. St-Pierre (et al.) // Nature. – 2002. – V.415. – №. 6867. – P. 96-99. DOI: 10.1038/415096a

202. Efremova A. A large proportion of mediastinal and perirenal visceral fat of Siberian adult people is formed by UCP1 immunoreactive multilocular and paucilocular

adipocytes / A. Efremova, M. Senzacqua, W. Venema (et al.) //Journal of physiology and biochemistry. – 2020. – V.76. – P. 185-192. DOI: 10.1007/s13105-019-00721-4

203. Efremova A. V. Brown adipose tissue: Main stages of research and potential role in energy balance and obesity //Yakut Medical Journal. – 2018. – C. 92.

204. Ekmen N. Leptin as an important link between obesity and cardiovascular risk factors in men with acute myocardial infarction / N. Ekmen, A. Helvaci, M. Gunaldi (et al.) // Indian Heart Journal. – 2016. – V. 68. – P. 132–137. DOI: 10.1016/j.ihj.2015.07.032

205. Elmquist J. K. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight / J. K. Elmquist, C. F. Elias, C. B. Saper // Neuron. – 1999. – V. 22. – P. 21-32. DOI: 10.1016/s0896-6273(00)81084-3

206. Enattah N. S. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia / N. S. Enattah, T. Sahi, E. Savilahti (et al.) // Nature genetics. – 2002. – V. 30. – №. 2. – P. 233-237.

207. Enerbäck S. Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are cold-sensitive but not obese / S. Enerbäck, A. Jacobsson, E. M. Simpson (et al.) //Nature. – 1997. – V. 387. – №. 6628. – P. 90-94. DOI: 10.1038/387090a0

208. Enerbäck S. The origins of brown adipose tissue //New England Journal of Medicine. – 2009. – V. 360. – №. 19. – P. 2021-2023. DOI: 10.1056/NEJMcibr0809610

209. Esteghamati A. Contribution of serum leptin to metabolic syndrome in obese and nonobese subjects / A. Esteghamati, S. Noshad, O. Khalilzadeh (et al.) // Archives of Medical Research. – 2011. – V. 42. – №. 3. – P. 244-251. DOI: 10.1016/j.arcmed.2011.05.005

210. Esterbauer H. Uncoupling protein-1 mRNA expression in obese human subjects: the role of sequence variations at the uncoupling protein-1 gene locus / H. Esterbauer, H. Oberkofler, Y. M. Liu (et al.) // Journal of lipid research. – 1998. – V. 39(4). – P. 834-844.

211. Evseeva S.A. Seasonal changes in the pituitary - thyroid system in children of the Arctic region of Yakutia / S. A. Evseeva, T. E. Burtseva, T. M. Klimova (et al.) // Yakut medical journal. – 2021. – V. 71. – P. 89-91. doi:10.25789/YMJ.2021.74.23

212. Evteev A. A., Grosheva A. N. Nasal cavity and maxillary sinuses form variation among modern humans of Asian descent / A. A. Evteev, A. N. Grosheva //American journal of physical anthropology. – 2019. – V. 169. – №. 3. – P. 513-525. DOI: 10.1002/ajpa.23841

213. Farmer S. R. Regulation of PPARγ activity during adipogenesis //International journal of obesity. – 2005. – V. 29. – №. 1. – P. S13-S16. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802907

214. Fedorova S.A. Autosomal and uniparental portraits of the native populations of Sakha (Yakutia): implications for the peopling of Northeast Eurasia / S. A. Fedorova, M. Reidla, E. Metspalu (et al.) // BMC evolutionary biology. – 2013. – V. 13. – P. 1-18. doi:10.1186/1471-2148-13-127 DOI: 10.1186/1471-2148-13-127

215. Feldman S. A. Carbohydrate and lipid metabolism in the Alaskan Arctic Eskimo / S. A. Feldman, A. H. Rubenstein, K-J. Ho (et al.) // The American journal of clinical nutrition. – 1975. – V. 28. – №. 6. – P. 588-594. DOI: 10.1093/ajcn/28.6.588

216. Feng Y. Integrative functional genomic analyses identify genetic variants influencing skin pigmentation in Africans / Y. Feng, N. Xie, F. Inoue (et al.) //Nature Genetics. – 2024. – V. 56. – №. 2. – P. 258-272. https://doi.org/10.1038/s41588-023-01626-1

217. Fortes J. S. The influence of six polymorphisms of uncoupling protein 3 (UCP3) gene and childhood obesity: a case–control study / J. S. Fortes, R. M. Pinto, R. F. de Souza (et al.) // BMC pediatrics. – 2023. – V. 23. – №. 1. – P. 87. DOI: 10.1186/s12887-023-03905-6

218. Foster J. Is prostaglandin E2 (PGE2) involved in the thermogenic response to environmental cooling in healthy humans? / J. Foster, A. R. Mauger, B. C. R. Chrismas (et al.) // Medical hypotheses. – 2015. – V. 85. – №. 5. – P. 607-611. DOI: 10.1016/j.mehy.2015.07.022

219. Frisancho A. R. Human adaptation and accommodation. – University of Michigan Press, 1993.

220. Frontini A. White-to-brown transdifferentiation of omental adipocytes in patients affected by pheochromocytoma / A. Frontini, A. Vitali, J. Perugini (et al.) //

Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids. – 2013. – V. 1831. – №. 5. – P. 950-959. DOI: 10.1016/j.bbalip.2013.02.005

221. Fu J. Seasonal changes of thyroid function parameters in women of reproductive age between 2012 and 2018: A retrospective, observational, single-center study / J. Fu, G. Zhang, C. Xu (et al.) //Frontiers in Endocrinology. – 2021. – V. 12. – P. 719225. doi:10.3389/fendo.2021.719225.

222. Fumagalli M. Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation / M. Fumagalli, I. Moltke, N. Grarup (et al.) //Science. – 2015. – V. 349. – №. 6254. – P. 1343-1347.

223. Galloway T. A. Basal metabolic adaptation of the Evenki reindeer herders of Central Siberia / T. A. Galloway, W. R. Leonard, E. Ivakine // American Journal of Human Biology. – 2000. – V. 12. – №. 1. – P. 75-87. DOI: 10.1002/(sici)1520-6300(200001/02)12:1<75::aid-ajhb9>3.0.co;2

224. Gao S. Effects and molecular mechanism of GST-irisin on lipolysis and autocrine function in 3T3-L1 adipocytes / S. Gao, F. Li, H. Li (et al.) // PloS one. – 2016. – V. 11. – №. 1. – P. e0147480. DOI: 10.1371/journal.pone.0147480

225. García-Alonso T. Coordinate functional regulation between microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) and peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ) in the conversion of white-to-brown adipocytes / T. García-Alonso, C. López-Vicario, E. Titos (et al.) //Journal of Biological Chemistry. – 2013. – V. 288(39). – P. 28230-28242. DOI: 10.1074/jbc.M113.468603

226. Garcia-Alonso T. Prostaglandin E2 exerts multiple regulatory actions on human obese adipose tissue remodeling, inflammation, adaptive thermogenesis and lipolysis / T. García, E. Titos, J. Alcaraz (et al.) //PloS one. – 2016. – V. 11(4). – P. e0153751. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153751

227. Garlid K. D. On the mechanism of fatty acid-induced proton transport by mitochondrial uncoupling protein / K. D. Garlid, D. E. Orosz, M. Modrianský, S. Vassanelli, C. Jezek //Journal of Biological Chemistry. – 1996. – V. 271. – №. 5. – P. 2615-2620. DOI: 10.1074/jbc.271.5.2615

228. Gautron L. Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance / L. Gautron, J. K. Elmquist //The Journal of clinical investigation. – 2011. – V. 121. – №. 6. – P. 2087-2093. DOI: 10.1172/JCI45888

229. Gerhart-Hines Z. Metabolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC-1α / Z. Gerhart-Hines, J. T. Rodgers, O. Bare (et al.) //The EMBO journal. – 2007. – V. 26. – №. 7. – P. 1913-1923. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601633

230. Gibson G. Decanalization and the origin of complex disease // Nat. Rev. Genet. 2009. V. 10. № 2. P. 134-140. doi 10.1038/nrg2502

231. Gienapp C. Climate change and evolution: disentangling environmental and genetic responses / C. Gienapp, C. Teplitsky, J. S. Alho (et al.) // Molecular ecology. – 2008. – V. 17. – №. 1. – P. 167-178. DOI: 10.1111/j.1365-294X.2007.03413.x

232. Gimeno R. E. Cloning and characterization of an uncoupling protein homolog: a potential molecular mediator of human thermogenesis / R. E. Gimeno, M. Dembski, X. Weng (et al.) //Diabetes. – 1997. – V. 46. – №. 5. – P. 900-906. DOI: 10.2337/diab.46.5.900

233. Gómez-Ambrosi J. Increased cardiometabolic risk factors and inflammation in adipose tissue in obese subjects classified as metabolically healthy / J. Gómez-Ambrosi, T. Catalán., A. Rodríguez. (et al.) //Diabetes Care. – 2014. – V. 37. – №. 10. – P. 2813-2821.

234. Goncharov N. C. Testosterone and obesity in men under the age of 40 years / N. C. Goncharov, G. T. Katsya, N. A. Chagina (et al.) //Andrologia. – 2009. – V. 41. – №. 2. – P. 76-83. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2008.00863.x

235. Gong D. W. Lack of obesity and normal response to fasting and thyroid hormone in mice lacking uncoupling protein-3 / D. W. Gong, S. Monemdjou, O. Gavrilova (et al.) //Journal of Biological Chemistry. – 2000. – V. 275. – №. 21. – P. 16251-16257. DOI: 10.1074/jbc.M910177199

236. Gong D. W. Uncoupling protein-3 is a mediator of thermogenesis regulated by thyroid hormone, β3-adrenergic agonists, and leptin / D. W. Gong, Y. He, M. Karas

(et al.) //Journal of Biological Chemistry. – 1997. – V. 272. – №. 39. – P. 24129-24132. DOI: 10.1074/jbc.272.39.24129

237. Gordon K. Seven days of cold acclimation substantially reduces shivering intensity and increases nonshivering thermogenesis in adult humans / K. Gordon, D. C. Blondin, B. J. Friesen (et al.) //Journal of Applied Physiology. – 2019. – V. 126. – №. 6. – P. 1598-1606. DOI: 10.1152/japplphysiol.01133.2018

238. Gorgoglione R. The human uncoupling proteins 5 and 6 (UCP5/SLC25A14 and UCP6/SLC25A30) transport sulfur oxyanions, phosphate and dicarboxylates / R. Gorgoglione, T. Porcelli, A. Santoro (et al.) //Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics. – 2019. – V. 1860. – №. 9. – P. 724-733. DOI: 10.1016/j.bbabio.2019.07.010

239. Gotherstrom G. A prospective study of 5 years of GH replacement therapy in GH-deficient adults: sustained effects on body composition, bone mass, and metabolic indices / G. Götherström, J. Svensson, J. Koranyi (et al.) //J Clin Endocrinol Metab. – 2001. – V. 86. – №. 10. – P. 4657-4665. DOI: 10.1210/jcem.86.10.7887

240. Graja A. Aging of brown and beige/brite adipose tissue / A. Graja, S. Gohlke, T. J. Schulz //Brown Adipose Tissue. – 2019. – P. 55-72. DOI: 10.1007/164_2018_151

241. Gray J. Functional characterization of human NTRK2 mutations identified in patients with severe early-onset obesity / J. Gray, G. Yeo, C. Hung (et al.) // International Journal of Obesity. – 2007. – V. 31. – №. 2. – P. 359-364. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803390

242. Green E. D. The human obese (OB) gene: RNA expression pattern and mapping on the physical, cytogenetic, and genetic maps of chromosome 7 / E. D. Green, M. Maffei, T. T. Braden (et al.) // Genome Research. – 1995. – V. 5. – №. 1. – P. 5-12. DOI: 10.1101/gr.5.1.5

243. Gubkina L. V. Distinctive aspects of the immune status of the Kola Saami and Russians living in the Far North / L. V. Gubkina, A. V. Samodova, L. K. Dobrodeeva //American Journal of Human Biology. – 2024. – V. 36. – №. 1. – P. e23969. doi: 10.1002/ajhb.23969.

244. Gullo D. Seasonal variations in TSH serum levels in athyreotic patients under L-thyroxine replacement monotherapy / D. Gullo, A. Latina, F. Frasca (et al.) //Clinical endocrinology. – 2017. – V. 87. – №. 2. – P. 207-215. DOI: 10.1111/cen.13351

245. Gultyaeva V. V. Seasonal variations in respirathory system in healthy inhabitants of west Siberia / V. V. Gultyaeva, G. S. Shishkin, O. V. Grishin // //International Journal of Circumpolar Health. – 2001. – V. 60. – №. 2. – P. 334-338.

246. Gumà A. Emerging role of neuregulin as a modulator of muscle metabolism / A. Gumà, T. Martínez-Redondo, I. López-Soldado (et al.) // Am J Physiol Endocrinol Metab. – 2010. – V. 298. – №. 4. – P. E742-E750. DOI: 10.1152/ajpendo.00541.2009

247. Guzmán D. D. Research Article Leptin Levels and Nutritional Status of Indigenous Tepehuán and Mestizo Subjects in Durango, Mexico / D. D. Guzmán, L. A. M. Marchau, J. L. Reyes (et al.) // Dis Markers. – 2014. – 974503.

248. Haffner S. M. Leptin concentrations and insulin sensitivity in normoglycemic men / S. M. Haffner, H. Miettinen, L. Mykkänen (et al.) // International journal of obesity. – 1997. – V. 21. – №. 5. – P. 393-399. DOI: 10.1038/sj.ijo.0800419

249. Haguenauer A. A new renal mitochondrial carrier, KMCP1, is up-regulated during tubular cell regeneration and induction of antioxidant enzymes / A. Haguenauer, S. Raimbault, S. Masscheleyn (et al.) //Journal of Biological Chemistry. – 2005. – V. 280. – №. 23. – P. 22036-22043. DOI: 10.1074/jbc.M412136200

250. Halaas J. L. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene / J. L. Halaas, K. S. Gajiwala, M. Maffei (et al.) //Science. – 1995. – V. 269. – №. 5223. – P. 543-546. DOI: 10.1126/science.7624777

251. Haman F. Fuel selection during intense shivering in humans: EMG pattern reflects carbohydrate oxidation / F. Haman, S. R. Legault, J. M. Weber //The Journal of Physiology. – 2004. – V. 556. – №. 1. – P. 305-313. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.055152

252. Haman F. Oxidative fuel selection and shivering thermogenesis during a 12-and 24-h cold-survival simulation / F. Haman, O. L. Mantha, S. S. Cheung (et al.)

//Journal of Applied Physiology. – 2016. – V. 120. – №. 6. – P. 640-648. doi: 10.1152/japplphysiol.00540.2015.

253. Haman F. Shivering in the cold: from mechanisms of fuel selection to survival //Journal of Applied Physiology. – 2006. – V. 100. – №. 5. – P. 1702-1708. DOI: 10.1152/japplphysiol.01088.2005

254. Han H. R. Genetic variations in the leptin and leptin receptor genes are associated with type 2 diabetes mellitus and metabolic traits in the Korean female population / H. R. Han, H-J. Ryu, H. S. Cha (et al.) //Clinical genetics. – 2008. – V. 74. – №. 2. – P. 105-115. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2008.01033.x

255. Han J. C. Rare syndromes and common variants of the brain-derived neurotrophic factor gene in human obesity //Progress in molecular biology and translational science. – 2016. – V. 140. – P. 75-95. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2015.12.002

256. Hancock A. M. Human adaptations to diet, subsistence, and ecoregion are due to subtle shifts in allele frequency / A. M. Hancock, D. B. Witonsky, E. Ehler (et al.) //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2010. – V. 107. – №. supplement_2. – P. 8924-8930. DOI: 10.1073/pnas.0914625107

257. Hancock A. M. Population genetic analysis of the uncoupling proteins supports a role for UCP3 in human cold resistance / A. M. Hancock, T. J. Clark, Y. Qian (et al.) // Mol Biol Evol. – 2011. – №1. – P. 601-614. DOI: 10.1093/molbev/msq228

258. Van Harmelen V. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women / V. Van Harmelen, S. Reynisdottir, P. Eriksson //Diabetes. – 1998. – V. 47. – №. 6. – P. 913-917.

259. Harms M.Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential / M. Harms, P. Seale //Nature medicine. – 2013. – V. 19. – №. 10. – P. 1252-1263.

260. Harris R. B. A leptin dose-response study in obese (ob/ob) and lean (+/?) mice / R. B. Harris, J. Zhou, S. M. Redmann (et al.) //Endocrinology. – 1998. – V. 139. – №. 1. – P. 8-19. DOI: 10.1210/endo.139.1.5675

261. Hartong R. Delineation of three different thyroid hormone-response elements in promoter of rat sarcoplasmic reticulum Ca2+ ATPase gene. Demonstration that retinoid X receptor binds 5'to thyroid hormone receptor in response element 1 / R. Hartong, N. Wang, R. Kurokawa (et al.) //Journal of Biological Chemistry. – 1994. – V. 269. – №. 17. – P. 13021-13029.

262. Hassi J. The pituitary-thyroid axis in healthy men living under subarctic climatological conditions / J. Hassi, K. Sikkilä, A. Ruokonen (et al.) //Journal of endocrinology. – 2001. – V. 169. – №. 1. – P. 195. DOI: 10.1677/joe.0.1690195

263. Haycock G. B. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults / G. B. Haycock, G. J. Schwartz, D. H. Wisotsky //The Journal of pediatrics. – 1978. – V. 93. – №. 1. – P. 62-66.

264. He Z. H. PGC-related gene variants and elite endurance athletic status in a C hinese cohort: A functional study / Z. H. He, Y. Hu, Y. C. Li (et al.) //Scandinavian journal of medicine & science in sports. – 2015. – V. 25. – №. 2. – P. 184-195.

265. Heldmaier G. Zitterfreie wärmebildung und körpergröße bei säugetieren //Journal of Comparative Physiology A: Neuroethology, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology. – 1971. – V. 73. – №. 2. – P. 222-247. https://doi.org/10.1007/BF00304134

266. Hellström L. Mechanisms behind gender differences in circulating leptin levels / L. Hellström, H. Wahrenberg, K. Hruska (et al.) //Journal of internal medicine. – 2000. – V. 247. – №. 4. – P. 457-462. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2000.00678.x

267. Hildes J. A. Health of Iglooliik Eskimos and changes with urbanization / J. A. Hildes, O. Schaefer //Journal of Human Evolution. – 1973. – V. 2. – №. 3. – P. 241-246.

268. Hilse K. E. The expression of UCP3 directly correlates to UCP1 abundance in brown adipose tissue / K. E. Hilse, A. T. Kalinovich, A. Rupprecht (et al.) // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics. – 2016. – V. 1857. – №. 1. – P.72-78. DOI: 10.1016/j.bbabio.2015.10.011

269. Ho K. K. The physiology of growth hormone (GH) in adults: translational journey to GH replacement therapy / K. K. Ho, A. J. O'Sullivan, M. G. Burt //Journal of Endocrinology. – 2023. – V. 257. – №. 2. DOI: 10.1530/JOE-22-0197

270. Hoang T. A biophysical study on molecular physiology of the uncoupling proteins of the central nervous system / T. Hoang, M. Kuljanin, M. D Smith (et al.) // Bioscience Reports. – 2015. – V. 35. – №. 4. – P. e00226. DOI: 10.1042/BSR20150130

271. Hoang T. Toward understanding the mechanism of ion transport activity of neuronal uncoupling proteins UCP2, UCP4, and UCP5 / T. Hoang, M. D. Smith, M. Jelokhani-Niaraki //Biochemistry. – 2012. – V. 51. – №. 19. – P. 4004-4014. DOI: 10.1021/bi3003378

272. Hoermann R. Is pituitary TSH an adequate measure of thyroid hormonecontrolled homoeostasis during thyroxine treatment? / R. Hoermann, J. E. M. Midgley, R. Larisch (et al.) // European Journal of Endocrinology. – 2013. – V. 168. – №. 2. – P. 271-280. DOI: 10.1530/EJE-12-0819

273. Holton N. The morphological interaction between the nasal cavity and maxillary sinuses in living humans / N. Holton, T. Yokley, L. Butaric //The Anatomical Record. – 2013. – V. 296. – №. 3. – P. 414-426. DOI: 10.1002/ar.22655

274. Holzer C. Vanilloid receptor TRPV1: hot on the tongue and inflaming the colon //Neurogastroenterology & Motility. – 2004. – V. 16. – №. 6. – P. 697-699. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2004.00598.x

275. Hondares E. Fibroblast growth factor-21 is expressed in neonatal and pheochromocytoma-induced adult human brown adipose tissue / E. Hondares, J. M. Gallego-Escuredo, C. Flachs (et al.) //Metabolism. – 2014. – V. 63. – №. 3. – P. 312-317. DOI: 10.1016/j.metabol.2013.11.014

276. Huang L. Modulation of circulating leptin levels by its soluble receptor / L. Huang, Z. Wang, C. Li // J Biol Chem. – 2001. – V. 276. – P. 6343-6349. DOI: 10.1074/jbc.M009795200

277. Huang S. M. An endogenous capsaicin-like substance with high potency at recombinant and native vanilloid VR1 receptors / S. M. Huang, T. Bisogno, M.

Trevisani (et al.) // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2002. – V. 99. – №. 12. – P. 8400-8405. DOI: 10.1073/pnas.122196999

278. Huh J. Y. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise / J. Y. Huh 1, G. Panagiotou, T. Mougios, M. Brinkoetter (et al.) // Metabolism. – 2012. – V. 61. – №. 12. – P. 1725-1738. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.09.002

279. Iannucci L. F. Short chain fatty acids induce UCP2-mediated autophagy in hepatic cells / L. F. Iannucci, J. S. Sun, B. K. Singh (et al.) //Biochemical and biophysical research communications. – 2016. – V. 480. – №. 3. – P. 461-467. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.072

280. Igoshin A. V. Searching for signatures of cold climate adaptation in TRPM8 gene in populations of East Asian ancestry / A. V. Igoshin, K. V. Gunbin, N. S. Yudin (et al.) // Frontiers in genetics. – 2019. – V. 10. – P. 759.

281. Inohara N. CIDE, a novel family of cell death activators with homology to the 45 kDa subunit of the DNA fragmentation factor / N. Inohara, T. Koseki, S. Chen (et al.) //The EMBO journal. – 1998. – V. 17(9). – P. 2526-33. DOI: 10.1093/emboj/17.9.2526

282. Iputo J. E. Serum leptin concentration in a rural African population / J. E. Iputo, D. Robinson, M. Mguni //East African medical journal. – 2001. – V. 78. – №. 9. – P. 484-488. DOI: 10.4314/eamj.v78i9.8981

283. Irrcher I. Regulation of mitochondrial biogenesis in muscle by endurance exercise / I. Irrcher, C. J. Adhihetty, A-M. Joseph (et al.) //Sports medicine. – 2003. – V. 33. – P. 783-793. doi: 10.2165/00007256-200333110-00001.

284. Israel D. J. Synchronized slow-amplitude modulations in the electromyograms of shivering muscles / D. J. Israel, R. S Pozos // Journal of Applied Physiology. – 1989. – V. 66. – №. 5. – P. 2358-2363. DOI: 10.1152/jappl.1989.66.5.2358

285. Ittermann T. Shift of the TSH reference range with improved iodine supply in Northeast Germany / T. Ittermann, R. M. Khattak, M. Nauck (et al.) //European

Journal of Endocrinology. – 2015. – V. 172. – №. 3. – P. 261-267. DOI: 10.1530/EJE-14-0898

286. Iwen K. A. Thyroid hormones and the metabolic syndrome / K. A. Iwen, E. Schröder, G. Brabant //European thyroid journal. – 2013. – V. 2. – №. 2. – P. 83-92. DOI: 10.1159/000351249

287. Jablonski N. G. The evolution of human skin and skin color //Annu. ReT. Anthropol. – 2004. – V. 33. – №. 1. – P. 585-623.

288. Jablonski N. G. The evolution of human skin coloration / N. G. Jablonski, G. Chaplin //Journal of human evolution. – 2000. – V. 39. – №. 1. – P. 57-106. DOI: 10.1006/jhev.2000.0403

289. Jablonski N. G. Sun, skin and spina bifida: an exploration of the relationship between solar ultraviolet radiation, skin colour and neural tube defects // Proc. Australas. Soc. Hum. Biol. –1992. – V. 5. – P. 445-462.

290. Jameel F. Sex-dependent association between circulating irisin levels and insulin resistance in healthy adults / F. Jameel, R. N. Thota, L. G. Wood (et al.) // Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism. – 2015. – V. 2. – №. 3-4. – P. 86-92. https://doi.org/10.1016/j.jnim.2015.10.001

291. Jang Y.-Y. Reference interval of serum thyroid hormones in healthy Korean adults / Y-Y. Jang, C-Y. Kim, T-Y. Hwang (et al.) //Journal of Preventive Medicine and Public Health. – 2008. – V. 41. – №. 2. – P. 128-134. DOI: 10.3961/jpmph.2008.41.2.128

292. Jash S. CIDEA transcriptionally regulates UCP1 for britening and thermogenesis in human fat cells / S. Jash, S. Banerjee, Mi-J. Lee (et al.) // IScience. – 2019. – V. 20. – P. 73-89. DOI: 10.1016/j.isci.2019.09.011

293. Ji F. UCP2 regulates embryonic neurogenesis via ROS-mediated Yap alternation in the developing neocortex / F. Ji, T. Shen, W. Zou, J. Jiao //Stem cells. – 2017. – V. 35. – №. 6. – P. 1479-1492. DOI: 10.1002/stem.2605

294. Jin P. Analysis of association between common variants of uncoupling proteins genes and diabetic retinopathy in a Chinese population / P. Jin, Z. Li, X. Xu (et al.)//BMC Medical Genetics. – 2020. – V. 21. – P. 1-12.

295. Jin C. Analysis of association between common variants of uncoupling proteins genes and diabetic retinopathy in a Chinese population / C. Jin, Z. Li, X. Xu (et al.) // BMC Medical Genetics. – 2020. – V. 21. – №. 1. – P. 1-12. DOI: 10.1186/s12881-020-0956-y

296. Johnson R. J. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease / R. J. Johnson, M. S. Segal, Y. Sautin (et al.) //The American journal of clinical nutrition. – 2007. – V. 86. – №. 4. – P. 899-906.

297. Jones K. R. Molecular cloning of a human gene that is a member of the nerve growth factor family / K. R. Jones, L. F. Reichardt //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1990. – V. 87. – №. 20. – P. 8060-8064. DOI: 10.1073/pnas.87.20.8060

298. Joosten H. F. C. Role of the thyroid in the development of the obese-hyperglycemic syndrome in mice (ob/ob) / H. F. C. Joosten, C. H. W. van der Kroon // Metabolism. – 1974. – V. 23. – №. 5. – P. 425-436. DOI: 10.1016/0026-0495(74)90090-0

299. Jürimäe T. Relationships between plasma leptin levels and body composition parameters measured by different methods in postmenopausal women / T. Jürimäe, K. Sudi, J. Jürimäe (et al.) //American journal of human biology. – 2003. – V. 15. – №. 5. – P. 628-636. DOI: 10.1002/ajhb.10178

300. Kajimura S. Promoting brown and beige adipocyte biogenesis through the PRDM16 pathway //International Journal of Obesity Supplements. – 2015. – V. 5. – №. 1. – P. S11-S14. DOI: 10.1038/ijosup.2015.4

301. Kakizaki H. Anatomy of the epicanthal fold / H. Kakizaki, A. Ichinose, T. Nakano (et al.) //Plastic and Reconstructive Surgery. – 2012. – V. 130. – №. 3. – P. 494e-495e.

302. Kanikowska D. Effects of living at two ambient temperatures on 24-h blood pressure and neuroendocrine function among obese and non-obese humans: a pilot study / D. Kanikowska, M. Sato, S. Iwase (et al.) //International journal of biometeorology. – 2013. – V. 57. – P. 475-481. DOI: 10.1007/s00484-012-0574-2

303. Kaplan D. R. Developing with BDNF: a moving experience / D. R. Kaplan, F. D. Miller // Neuron. – 2007. – V. 55. – №. 1. – P. 1-2. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.06.025

304. Karatsoreos I. N. Psychobiological allostasis: resistance, resilience and vulnerability / I. N. Karatsoreos, B. S. McEwen //Trends in cognitive sciences. – 2011. – V. 15. – №. 12. – P. 576-584. DOI: 10.1016/j.tics.2011.10.005

305. Katsuki A. Plasma levels of agouti-related protein are increased in obese men / A. Katsuki, Y. Sumida, E. C. Gabazza (et al.) // J Clin Endocrinol Metab. – 2001. – V. 86. – №. 5. – P. 1921-1924. DOI: 10.1210/jcem.86.5.7458

306. Keck T. Temperature profile in the nasal cavity / T. Keck, R. Lelakker, H. Richelman (et al.) // Laryngoscope. – 2000. – № 113. – P. 284-289. DOI: 10.1097/00005537-200004000-00021

307. Kelly D. P. Transcriptional regulatory circuits controlling mitochondrial biogenesis and function / D. P. Kelly, R. C. Scarpulla //Genes & Development. – 2004. – V. 18. – №. 4. – P. 357-368.

308. Kershaw E. E. Adipose tissue as an endocrine organ / E. E. Kershaw, J. S. Flier // J Clin Endocrinol Metab. – 2004. – V. 89. – № 6. – P. 2548–2556. DOI: 10.1210/jc.2004-0395

309. Kerstholt N. Association of circulating irisin and cardiopulmonary exercise capacity in healthy volunteers: results of the Study of Health in Pomerania / N. Kerstholt, R. Ewert, M. Nauck (et al.) // BMC pulmonary medicine. – 2015. – V. 15. – P. 1-9. DOI: 10.1186/s12890-015-0035-x

310. Key F. M. Human local adaptation of the TRPM8 cold receptor along a latitudinal cline / F. M. Key, M. A. Abdul-Aziz, R. Mundry (et al.) //PLoS genetics. – 2018. – V. 14. – №. 5. – P. e1007298.

311. Kida R. Direct action of capsaicin in brown adipogenesis and activation of brown adipocytes / R. Kida, H. Yoshida, M. Murakami (et al.) //Cell biochemistry and function. – 2016. – V. 34. – №. 1. – P. 34-41. DOI: 10.1002/cbf.3162

312. Kim S. J. Effect of uphill walking on browning factor and high molecular weight-adiponectin in postmenopausal women / S. J. Kim, E. S. Yoon, S. Y. Jung //Journal of exercise rehabilitation. – 2020. – V. 16. – №. 3. – P. 265.

313. Kim H-L. Farnesol has an anti-obesity effect in high-fat diet-induced obese mice and induces the development of beige adipocytes in human adipose tissue derived-mesenchymal stem cells / H-L Kim, Y-J Jung, J-B Park (et al.) // Frontiers in Pharmacology. – 2017. – V. 8. – P. 654. DOI: 10.3389/fphar.2017.00654

314. Kindblom J. M. Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men / J. M. Kindblom, C. Ohlsson, O. Ljunggren (et al.) //Journal of Bone and Mineral Research. – 2009. – V. 24. – №. 5. – P. 785-791. DOI: 10.1359/jbmr.081234

315. Kistner A. Brown adipose tissue in young adults who were born preterm or small for gestational age / A. Kistner, H. Rydén, B. Anderstam (et al.) //Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. – 2018. – V. 31. – №. 6. – P. 641-647.

316. Klímová J. Gene profile of adipose tissue of patients with pheochromocytoma/paraganglioma / J. Klímová, M. Mráz, H. Kratochvílová (et al.) // Biomedicines. – 2022. – V. 10. – №. 3. – P. 586. DOI: 10.3390/biomedicines10030586

317. Klingenberg M. Mechanism and evolution of the uncoupling protein of brown adipose tissue //Trends in biochemical sciences. – 1990. – V. 15. – №. 3. – P. 108-112. https://doi.org/10.1016/0968-0004(90)90194-g.

318. Klingenberg M. Structure and function of the uncoupling protein from brown adipose tissue / M. Klingenberg, S. G. Huang //Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes. – 1999. – V. 1415. – №. 2. – P. 271-296. DOI: 10.1016/s0005-2736(98)00232-6

319. Klingenspor M. Cold-induced recruitment of brown adipose tissue thermogenesis //Experimental physiology. – 2003. – V. 88. – №. 1. – P. 141-148. DOI: 10.1113/eph8802508

320. Knudsen N. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population/ N. Knudsen, C.

Laurberg, L. B. Rasmussen (et al.) // J Clin Endocrinol Metab. – 2005. – V. 90. – №. 7. – P. 4019-4024. DOI: 10.1210/jc.2004-2225

321. Koca T. T. Relationship of leptin, growth hormone, and insulin-like growth factor levels with body mass index and disease severity in patients with fibromyalgia syndrome / T. T. Koca, E. Berk, M. Seyithanoğlu (et al.) //Acta Neurologica Belgica. – 2020. – V. 120. – P. 595-599. DOI: 10.1007/s13760-018-01063

322. Konige M., Wang H., Sztalryd C. Role of adipose specific lipid droplet proteins in maintaining whole body energy homeostasis //BBA-Molecular Basis of Disease. – 2014. – V. 1842. – №. 3. – P. 393-401. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.05.007

323. Kontani Y. UCP1 deficiency increases susceptibility to diet-induced obesity with age / Y. Kontani, Y. Wang, K. Kimura (et al.) //Aging cell. – 2005. – V. 4. – №. 3. – P. 147-155 DOI: 10.1111/j.1474-9726.2005.00157.x

324. Kosaka T. Characterization of the human gene (PTGS2) encoding prostaglandin-endoperoxide synthase 2 / T. Kosaka, A. Miyata, H. Ihara (et al.) //European Journal of Biochemistry. – 1994. – V. 221. – №. 3. – P. 889-897. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1994.tb18804.x

325. Kotani K. Sexual dimorphism of age-related changes in whole-body fat distribution in the obese / K. Kotani, K. Tokunaga, S. Fujioka (et al.) //Int J Obes Relat Metab Disord. – 1994. – V. 18. – №. 4. – P. 207-202.

326. Kovaničová Z. Cold exposure distinctively modulates parathyroid and thyroid hormones in cold-acclimatized and non-acclimatized humans / Z. Kovaničová, T. Kurdiová, M.Baláž (et al.) //Endocrinology. – 2020. – V. 161. – №. 7. – P. bqaa051. doi:10.1210/endocr/bqaa051.

327. Kuzmenko N. T. Seasonal variations in levels of human thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones: a meta-analysis / N. T. Kuzmenko, T. A. Tsyrlin, M. G. Pliss (et al.) //Chronobiology International. – 2021. – V. 38. – №. 3. – P. 301-317. doi:10.1080/07420528.2020.1865394.

328. Kuznetsova V. Gut microbiome signature of Viliuisk encephalomyelitis in Yakuts includes an increase in microbes linked to lean body mass and eating behaviour

/ V. Kuznetsova, A. Tyakht, L. Akhmadishina (et al.) //Orphanet journal of rare diseases. – 2020. – V. 15. – P. 1-11. DOI: 10.1186/s13023-020-01612-4

329. Laurberg P. Cold adaptation and thyroid hormone metabolism / C. Laurberg, S. Andersen, J. Karmisholt //Hormone and Metabolic Research. – 2005. – V. 37. – №. 09. – P. 545-549. doi:10.1055/s-2005-870420.

330. Lazaridis I. Ancient human genomes suggest three ancestral populations for present-day Europeans / I. Lazaridis, N. Patterson, A. Mittnik (et al.) //Nature. – 2014. – V. 513. – №. 7518. – P. 409-413.

331. Le Moli R. Levothyroxine therapy, calculated deiodinases activity and basal metabolic rate in obese or nonobese patients after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer, results of a retrospective observational study / R. Le Moli, C. Malandrino, M. Russo (et al.) //Endocrinology, Diabetes & Metabolism. – 2023. – V. 6. – №. 2. – P. e406. DOI: 10.1002/edm2.406

332. Lean M. E. J. Metabolic and thyroidal responses to mild cold are abnormal in obese diabetic women / M. E. Lean, C. R. Murgatroyd, I. Rothnie (et al.) //Clinical endocrinology. – 1988. – V. 28. – №. 6. – P. 665-673. doi:10.1111/j.1365-2265.1988.tb03859.x.

333. Lee J. S. Effect of high-intensity circuit training on obesity indices, physical fitness, and browning factors in inactive female college students / J. S. Lee, E. S. Yoon, S. Y. Jung //Journal of exercise rehabilitation. – 2021. – V. 17. – №. 3. – P. 207.

334. Lee J. Y. Cold adaptation, aging, and Korean women divers haenyeo / J. Y. Lee, J. Park, S. Kim //Journal of physiological anthropology. – 2017. – V. 36. – P. 1-13. DOI: 10.1186/s40101-017-0146-6

335. Lee Y-H. *In vivo* identification of bipotential adipocyte progenitors recruited by β3-adrenoceptor activation and high-fat feeding / Y-H. Lee, A. C. Petkova, E. C. Mottillo (et al.) //Cell metabolism. – 2012. – V. 15. – №. 4. – P. 480-491. doi: 10.1016/j.cmet.2012.03.009.

336. Lee C. Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans / C. Lee, J. D. Linderman, S. Smith (et al.) //Cell metabolism. – 2014. – V. 19. – №. 2. – P. 302-309. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.12.017

337. Leonard W. R. Climatic influences on basal metabolic rates among circumpolar populations / W. R. Leonard, M. T. Sorensen, T. A. Galloway (et al.) //American Journal of Human Biology. – 2002. – V. 14. – №. 5. – P. 609-620. DOI: 10.1002/ajhb.10072

338. Leonard W. R. Seasonal variation in basal metabolic rates among the Yakut (Sakha) of Northeastern Siberia / W. R. Leonard, S. B. Levy, L. A. Tarskaia (et al.) //American Journal of Human Biology. – 2014. – V. 26. – №. 4. – P. 437-445. DOI: 10.1002/ajhb.22524

339. Leonard W. R. Metabolic adaptations inindigenous Siberian populations / W. R. Leonard, J. J. Snodgrass, M. T. Sorensen // Annual Review of Anthropology. – 2005. – V. 34. – P. 451–471.

340. Levy S. B. Brown adipose tissue, energy expenditure, and biomarkers of cardio-metabolic health among the Yakut (Sakha) of northeastern Siberia / S. B. Levy, T. M. Klimova, R. N. Zakharova (et al.) //American Journal of Human Biology. – 2018. – V. 30. – №. 6. – P. e23175.

341. Levy S. B. Brown adipose tissue thermogenesis among young adults in northeastern Siberia and Midwest United States and its relationship with other biological adaptations to cold climates / S. B. Levy, T. M. Klimova, R. N. Zakharova (et al.) //American Journal of Human Biology. – 2022. – V. 34. – №. 6. – P. e23723. DOI: 10.1002/ajhb.23723

342. Levy S. B. Hierarchies in the energy budget: Thyroid hormones and the evolution of human life history patterns / S. B. Levy, R. G. Bribiescas //Evolutionary Anthropology: Issues, News, and Reviews. – 2023. – V. 32. – №. 5. – P. 275-292. DOI: 10.1002/evan.22000

343. Levy S. B. Seasonal and socioeconomic influences on thyroid function among the Yakut (Sakha) of Eastern Siberia / S. B. Levy, W. R. Leonard, L. A.

Tarskaia (et al.) //American Journal of Human Biology. – 2013. – V. 25. – №. 6. – P. 814-820. doi:10.1002/ajhb.22457.

344. Li B. Skeletal muscle respiratory uncoupling prevents diet-induced obesity and insulin resistance in mice / B. Li, L. A. Nolte, J. S. Ju (et al.) //Nature medicine. – 2000. – V. 6. – №. 10. – P. 1115. DOI: 10.1038/80450

345. Licinio J. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function / J. Licinio, C. Mantzoros, A. B. Negrão (et al.) // Nature medicine. – 1997. – V. 3(5). – P. 575-9. DOI: 10.1038/nm0597-575

346. Lidell M. E. Brown adipose tissue in human infants //Brown adipose tissue. – 2019. – P. 107-123. doi:10.1007/164_2018_118.

347. Liebig M. Absence of UCP3 in brown adipose tissue does not impair nonshivering thermogenesis / M. Liebig, C. von Praun, G. Heldmaier (et al.) // Physiological and Biochemical Zoology. – 2004. – V. 77. – №. 1. – P. 116-126. DOI: 10.1086/381464

348. Lin J. Hyperlipidemic effects of dietary saturated fats mediated through PGC-1β coactivation of SREBP / J. Lin, R. Yang, P. T. Tarr (et al.) //Cell. – 2005. – V. 120. – №. 2. – P. 261-273.

349. Liu B. TRPM8 is the principal mediator of menthol-induced analgesia of acute and inflammatory pain / B. Liu, L. Fan, S. Balakrishna (et al.) // Pain®. – 2013. – V. 154. – №. 10. – P. 2169-2177. DOI: 10.1016/j.pain.2013.06.043

350. Liu D. Mitochondrial UCP4 mediates an adaptive shift in energy metabolism and increases the resistance of neurons to metabolic and oxidative stress / D. Liu, S. Chan, N. C. de Souza-Pinto (et al.) // Neuromolecular medicine. – 2006. – V. 8. – P. 389-413. DOI: 10.1385/NMM:8:3:389

351. Liu J. Skin colour: A window into human phenotypic evolution and environmental adaptation / J. Liu, H. K Bitsue. Z., Yang //Molecular Ecology. – 2024. – P. e17369

352. Ljubicic T. Role of UCP3 in state 4 respiration during contractile activity-induced mitochondrial biogenesis / T. Ljubicic, C. J. Adhihetty, D. A. Hood //Journal of

Applied Physiology. – 2004. – V. 97. – №. 3. – P. 976-983. DOI: 10.1152/japplphysiol.00336.2004

353. López M. Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance / M. López, L. Varela, M. J. Vázquez (et al.) //Nature medicine. – 2010. – V. 16. – №. 9. – P. 1001-1008. DOI: 10.1038/nm.2207

354. Ma S. miR449a/SIRT1/PGC-1α is necessary for mitochondrial biogenesis induced by T-2 toxin / S. Ma, H. Yu, Z. Zhao (et al.) //Frontiers in pharmacology. – 2018. – V. 8. – P. 954. DOI: 10.1093/jmcb/mjs001

355. Ma Y. Adipocyte Thyroid Hormone β Receptor–Mediated Hormone Action Fine-tunes Intracellular Glucose and Lipid Metabolism and Systemic Homeostasis / Y. Ma, S.Shen, Y.Yan (et al.) //Diabetes. – 2023. – V. 72. – №. 5. – P. 562-574. DOI: 10.2337/db22-0656

356. Macher G. Inhibition of mitochondrial UCP1 and UCP3 by purine nucleotides and phosphate / G. Macher, M. Koehler, A. Rupprecht (et al.) // BBA-Biomembranes. – 2018. – V. 1860. – №. 3. – P. 664-672. DOI: 10.1016/j.bbamem.2017.12.001

357. MacIver N. J. Increased leptin levels correlate with thyroid autoantibodies in nonobese males / N. J. MacIver, S. M. Thomas, C. L. Green (et al.) //Clinical Endocrinology. – 2016. – V. 85. – №. 1. – P. 116-121. DOI: 10.1111/cen.12963

358. Maddux S. D. Ecogeographic variation across morphofunctional units of the human nose / S. D. Maddux, L. N. Butaric, T. R. Yokley (et al.) // Am J Phys Anthropol. – 2017. – V. 162. – №. 1. – P. 103-119. DOI: 10.1002/ajpa.23100

359. Madsen L. UCP1 induction during recruitment of brown adipocytes in white adipose tissue is dependent on cyclooxygenase activity / L. Madsen, L. M. Pedersen, H. H. Lillefosse (et al.) // PloS one. – 2010. – V. 5. – №. 6. – P. e11391. DOI: 10.1371/journal.pone.0011391

360. Maes M. Components of biological variation, including seasonality, in blood concentrations of TSH, TT3, FT4, PRL, cortisol and testosterone in healthy volunteers / M. Maes, K. Mommen, D. Hendrickx (et al.) //Clinical endocrinology. – 1997. – V. 46. – №. 5. – P. 587-598. doi:10.1046/j.1365-2265.1997.1881002.x.

361. Mahmoud N. Serum myokine levels after linear and flexible non-linear periodized resistance training in overweight sedentary women / N. Mahmoud, H. A. Mohammadreza, T. K. Abdolhosein (et al.) //European journal of sport science. – 2022. – V. 22. – №. 4. – P. 658-668. DOI: 10.1080/17461391.2021.1895893

362. Mahwi T. O. Relation of Different Components of Climate with Human Pituitary-Thyroid Axis and FT3/FT4 Ratio: A Study on Euthyroid and SCH Subjects in Two Different Seasons / T. O. Mahwi, D. S. Abdulateef //International journal of endocrinology. – 2019. – V. 2019. – №. 1. – P. 2762978. doi:10.1155/2019/2762978.

363. Mai S. Irisin levels in genetic and essential obesity: clues for a potential dual role / S. Mai, G. Grugni, C. Mele (et al.) //Scientific reports. – 2020. – V. 10. – №. 1. – P. 1020. DOI: 10.1038/s41598-020-57855-5

364. Maisonpierre C. C. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations / C. C. Maisonpierre, M. M. Le Beau, R. Espinosa 3rd (et al.) //Genomics. – 1991. – V. 10. – №. 3. – P. 558-568. DOI: 10.1016/0888-7543(91)90436-i

365. Mao X. The deep population history of northern East Asia from the Late Pleistocene to the Holocene / X. Mao, H. Zhang, S. Qiao (et al.) //Cell. – 2021. – V. 184. – №. 12. – P. 3256-3266. e13.

366. Mao W. UCP4, a novel brain-specific mitochondrial protein that reduces membrane potential in mammalian cells / W. Mao, X. X. Yu, A. Zhong (et al.) //FEBS letters. – 1999. – V. 443. – №. 3. – P. 326-330. DOI: 10.1016/s0014-5793(98)01713-x

367. Marks T. N. Climatic adaptation in human inferior nasal turbinate morphology: Evidence from Arctic and equatorial populations / T. N. Marks, S. D. Maddux, L. N. Butaric (et al.) //Am J Phys Anthropol. – 2019. – V. 169. – №. 3. – P. 498-512. DOI: 10.1002/ajpa.23840

368. Masaki T., Yoshimatsu H., Sakata T. Expression of rat uncoupling protein family mRNA levels by chronic treatment with thyroid hormone //International Journal of Obesity. – 2000. – V. 24. – №. 2. – P. S162-S164.

369. Masaki T. Enhanced expression of uncoupling protein 2 gene in rat white adipose tissue and skeletal muscle following chronic treatment with thyroid hormone /

T. Masaki, H. Yoshimatsu, T. Kakuma (et al.) //FEBS letters. – 1997. – V. 418. – №. 3. – P. 323-326. DOI: 10.1016/s0014-5793(97)01404-x

370. Mathew C. G. C. The isolation of high molecular weight eukaryotic DNA //Nucleic Acids. – 1984. – P. 31-34.

371. Mathieson I. Genome-wide patterns of selection in 230 ancient Eurasians / I. Mathieson, I. Lazaridis, N. Rohland (et al.) //Nature. – 2015. – V. 528. – №. 7583. – P. 499-503.

372. McArdle W. D. Thermal adjustment to cold-water exposure in resting men and women / W. D. McArdle, J. R. Magel, T. J. Gergley (et al.) //Journal of Applied Physiology. – 1984. – V. 56. – №. 6. – P. 1565-1571. DOI: 10.1152/jappl.1984.56.6.1565

373. McEwen B. S. The concept of allostasis in biology and biomedicine / B. S. McEwen, J. C. Wingfield //Hormones and behavior. – 2003. – V. 43. – №. 1. – P. 2-15. DOI: 10.1016/S0018-506X(02)00024-7

374. McKemy D. D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation / D. D. McKemy, W. M. Neuhausser, D. Julius //Nature. – 2002. – V. 416. – №. 6876. – P. 52-58. DOI: 10.1038/nature719

375. Meigal A. Gross and fine neuromuscular performance at cold shivering //International Journal of Circumpolar Health. – 2002. – V. 61. – №. 2. – P. 163-172. DOI: 10.3402/ijch.v61i2.17449

376. Monsalve F. A. Adipose tissue, non-communicable diseases, and physical exercise: an imperfect triangle / F. A. Monsalve, F. Delgado-López, B. Fernández-Tapia (et al.) // Int J Mol Sci. – 2023. – V. 24. – №. 24. – P. 17168. DOI: 10.3390/ijms242417168

377. Morberg C. M. Leptin and bone mineral density: a cross-sectional study in obese and nonobese men / C. M. Morberg, I. Tetens, E. Black (et al.) // J Clin Endocrinol Metab. – 2003. – V. 88. – №. 12. – P. 5795-5800. DOI: 10.1210/jc.2003-030496

378. Moreno-Navarrete J. M. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance / J. M. Moreno-

Navarrete, F. Ortega, M. Serrano (et al.) // J Clin Endocrinol Metab. – 2013. – V. 98. – №. 4. – P. E769-E778. DOI: 10.1210/jc.2012-2749

379. Moreno-Navarrete J. M. The gut microbiota modulates both browning of white adipose tissue and the activity of brown adipose tissue / J. M. Moreno-Navarrete, J. M. Fernandez-Real //Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. – 2019. – V. 20. – №. 4. – P. 387-397. DOI: 10.1007/s11154-019-09523-x

380. Mori S. Expression of uncoupling proteins in human skin and skin-derived cells //Journal of investigative dermatology. – 2008. – V. 128. – №. 8. – P. 1894-1900.

381. Morrison S. F., Madden C. J. Central nervous system regulation of brown adipose tissue //Comprehensive Physiology. – 2014. – V. 4. – №. 4. – P. 1677.

382. Morrison S. F. Central control of thermogenesis in mammals / S. F. Morrison, K. Nakamura (et al.) //Experimental physiology. – 2008. – V. 93. – №. 7. – P. 773-797. DOI: 10.1113/expphysiol.2007.041848

383. Morrison S. F. Central mechanisms for thermoregulation / S. F. Morrison, K. Nakamura //Annual review of physiology. – 2019. – V. 81. – №. 1. – P. 285-308. DOI: 10.1146/annurev-physiol-020518-114546

384. Morrison S. F. Central neural pathways for thermoregulation / S. F. Morrison, K. Nakamura //Frontiers in bioscience: a journal and virtual library. – 2011. – V. 16. – P. 74. DOI: 10.2741/3677

385. Mou Z. Human Obesity Associated with an Intronic SNP in the Brain-Derived Neurotrophic Factor Locus / Z. Mou, T. M. Hyde, B. K. Lipska (et al.) // Cell Reports. – 2015. – № 6 (13). – P. 1073–1080. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.09.065

386. Mullur R. Thyroid hormone regulation of metabolism / R. Mullur, Y. Y. Liu, G. A. Brent // Physiological reviews. – 2014. – V. 94. – P. 355-82. doi:10.1152/physrev.00030.2013.

387. Münzberg H. Structure, production and signaling of leptin / H. Münzberg, C. D. Morrison //Metabolism. – 2015. – V. 64. – №. 1. – P. 13-23. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.09.010

388. Muzik O. Sympathetic innervation of cold-activated brown and white fat in lean young adults / O. Muzik, T. J. Mangner, W. R. Leonard (et al.) //Journal of Nuclear Medicine. – 2017. – V. 58. – №. 5. – P. 799-806. DOI: 10.2967/jnumed.116.180992

389. Nedergaard J. Three years with adult human brown adipose tissue / J. Nedergaard, T. Bengtsson, B. Cannon //Annals of the New York Academy of Sciences. – 2010. – V. 1212. – №. 1. – P. E20-E36. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05905.x

390. Nedergaard J. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans / J. Nedergaard, T. Bengtsson, B. Cannon //Am J Physiol Endocrinol Metab. – 2007. DOI: 10.1152/ajpendo.00691.2006

391. Neel J. T. Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? //American journal of human genetics. – 1962. – V. 14. – №. 4. – P. 353.

392. Nègre Salvayre A. A role for uncoupling protein-2 as a regulator of mitochondrial hydrogen peroxide generation / A. Nègre-Salvayre, C. Hirtz, G. Carrera (et al.) //The FASEB Journal. – 1997. – V. 11. – №. 10. – P. 809-815.

393. Nelson D. L. Lehninger principles of biochemistry / D. L. Nelson, A. L. Lehninger, M. M. Cox // – Macmillan, 2008.

394. Nikanorova A. A. Relationships between Uncoupling Protein Genes UCP1, UCP2 and UCP3 and Irisin Levels in Residents of the Coldest Region of Siberia / A. A. Nikanorova, N. A. Barashkov, T. G. Pshennikova (et al.) // Genes. – 2022. – V.13. – №.9. – P.1612. doi.org/10.3390/genes13091612

395. Nikanorova A. A. The role of leptin levels in adaptation to cold climates / A. A. Nikanorova, N. A. Barashkov, S. S. Nakhodkin (et al.) // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2020. – V. 17(6). – P. 1854. – DOI 10.3390/ijerph17061854. – EDN DITTDY.

396. Noback M. L. Climate-related variation of the human nasal cavity / M. L. Noback, K. Harvati, F. Spoor //Am J Phys Anthropol. – 2011. – V. 145. – №. 4. – P. 599-614. DOI: 10.1002/ajpa.21523

397. Nomura K. Adaptive gene expression of alternative splicing variants of PGC-1α regulates whole-body energy metabolism //Molecular Metabolism. – 2024. – V. 86. – P. 101968.

398. Nordstrom E. A. A human-specific role of cell death-inducing DFFA (DNA fragmentation factor-α)-like effector A (CIDEA) in adipocyte lipolysis and obesity / E. A. Nordström, M. Rydén, E. C. Backlund (et al.) //Diabetes. – 2005. – V. 54. – №. 6. – P. 1726-1734. DOI: 10.2337/diabetes.54.6.1726

399. Obasuyi J. O. Spectrum of Thyroid Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease in Benin City, Nigeria / J. O. Obasuyi, M. A. Emokpae //Medicines. – 2023. – V. 10. – №. 8. – P. 47.

400. Oelkrug R. Brown adipose tissue: physiological function and evolutionary significance / R. Oelkrug, E. T. Polymeropoulos, M. Jastroch //Journal of Comparative Physiology B. – 2015. – V. 185. – P. 587-606. doi:10.1007/s00360-015-0907-7.

401. Oelmann S. Circulating irisin concentrations are associated with a favourable lipid profile in the general population / S. Oelmann, M. Nauck, H. Völzke (et al.) //PloS one. – 2016. – V. 11. – №. 4. – P. e0154319. DOI: 10.1371/journal.pone.0154319

402. Oetting A. New insights into thyroid hormone action / A. Oetting, C. M. Yen //Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. – 2007. – V. 21. – №. 2. – P. 193-208. DOI: 10.1016/j.beem.2007.04.004

403. Ohyama K. A synergistic antiobesity effect by a combination of capsinoids and cold temperature through promoting beige adipocyte biogenesis / K. Ohyama, Y. Nogusa, K. Shinoda (et al.) //Diabetes. – 2016. – V. 65. – №. 5. – P. 1410-1423. DOI: 10.2337/db15-0662

404. Ortiga-Carvalho T. M. Hypothalamus-pituitary-thyroid axis, Compr / T. M. Ortiga-Carvalho, M. I. Chiamolera, C. C. Pazos-Moura (et al.) //Physiol. – 2016. – V. 6. – №. 3. – P. 1387-1428. DOI: 10.1002/cphy.c150027

405. Osegbe I. Relationship between serum leptin and insulin resistance among obese Nigerian women / I. Osegbe, H. Okpara, E. Azinge //Annals of African medicine. – 2016. – V. 15. – №. 1. – P. 14-19. DOI: 10.4103/1596-3519.158524

406. Page M. J. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews / M.J. Page, J.E. McKenzie, P.M. Bossuyt (et al.) // Systematic Reviews. – 2021. – V. 10(1). – P. 89. doi: 10.1186/s13643-021-01626-4.

407. Pakendorf B. Investigating the effects of prehistoric migrations in Siberia: genetic variation and theorigins of Yakuts / B. Pakendorf, I. N. Novgorodov, T. L. Osakovskij (et al.) //Hum. Genet. – 2006.– V. 120.– P. 334–353. DOI: 10.1007/s00439-006-0213-2

408. Paleczny B. Increased body fat is associated with potentiation of blood pressure response to hypoxia in healthy men: relations with insulin and leptin / B. Paleczny, A. Siennicka, M. Zacharski (et al.) //Clinical Autonomic Research. – 2016. – V. 26. – P. 107-116. DOI: 10.1007/s10286-015-0338-2

409. Palinkas L. A. Circannual pattern of hypothalamic–pituitary–thyroid (HPT) function and mood during extended antarctic residence / L. A. Palinkas, H. L. Reed, K. R. Reedy //Psychoneuroendocrinology. – 2001. – V. 26. – №. 4. – P. 421-431. DOI: 10.1016/s0306-4530(00)00064-0

410. Pan Z., Xu S. Population genomics of East Asian ethnic groups //Hereditas. – 2020. – V. 157. – №. 1. – P. 49.

411. Pant M. Sarcolipin: a key thermogenic and metabolic regulator in skeletal muscle / M. Pant, N. C. Bal, M. Periasamy //Trends in Endocrinology & Metabolism. – 2016. – V. 27. – №. 12. – P. 881-892. DOI: 10.1016/j.tem.2016.08.006

412. Pardo M. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index / M. Pardo, A. B. Crujeiras, M. Amil (et al.) //International journal of endocrinology. – 2014. – V. 2014. DOI: 10.1155/2014/857270

413. Park S. Y. Free triiodothyronine/free thyroxine ratio rather than thyrotropin is more associated with metabolic parameters in healthy euthyroid adult subjects / S. Y. Park, S. E. Park, S. W. Jung (et al.) // Clinical Endocrinology. – 2017. – V. 87. – №. 1. – P. 87-96. DOI: 10.1111/cen.13345

414. Pasquali R. Seasonal variations of total and free thyroid hormones in healthy men: a chronobiological study / R. Pasquali, G. Baraldi, F. Casimirri (et al.) //European Journal of Endocrinology. – 1984. – V. 107. – №. 1. – P. 42-48. DOI: 10.1530/acta.0.1070042

415. Pérez-Bravo F. Leptin levels distribution and ethnic background in two populations from Chile: Caucasian and Mapuche groups / F. Pérez-Bravo, C. Albala, J. L. Santos (et al.) //International journal of obesity. – 1998. – V. 22. – №. 10. – P. 943-948.

416. Pedersen B. K. Muscle-derived interleukin-6—a possible link between skeletal muscle, adipose tissue, liver, and brain / B. K. Pedersen, M. Febbraio //Brain, behavior, and immunity. – 2005. – V. 19. – №. 5. – P. 371-376. DOI: 10.1016/j.bbi.2005.04.008

417. Peng Y. The ADH1B Arg47His polymorphism in East Asian populations and expansion of rice domestication in history / Y. Peng, H. Shi, X. Qi (et al.) //BMC evolutionary biology. – 2010. – V. 10. – P. 1-8.

418. Perakakis N. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis / N. Perakakis, G. A. Triantafyllou, J. M. Fernández-Real (et al.) //Nature reviews endocrinology. – 2017. – V. 13. – №. 6. – P. 324-337. DOI: 10.1038/nrendo.2016.221

419. Petito G. Adipose tissue remodeling in obesity: an overview of the actions of thyroid hormones and their derivatives / G. Petito, F. Cioffi, N. Magnacca (et al.) //Pharmaceuticals. – 2023. – V. 16. – №. 4. – P. 572. DOI: 10.3390/ph16040572

420. Pillon N. J. Cross-talk between skeletal muscle and immune cells: muscle-derived mediators and metabolic implications / N. J. Pillon, C. J. Bilan, L. N. Fink (et al.) // Am J Physiol Endocrinol Metab. – 2013. – V. 304. – №. 5. – P. E453-E465. DOI: 10.1152/ajpendo.00553.2012

421. Plouin C. F. Pheochromocytomas and secreting paragangliomas / C. F. Plouin, A. C. Gimenez-Roqueplo //Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2006. – V. 1. – №. 1. – P. 49. DOI: 10.1186/1750-1172-1-49

422. Del Ponte A. Time-related behaviour of endocrine secretion: circannual variations of FT3, cortisol, HGH and serum basal insulin in healthy subjects / A. Del Ponte, M. T. Guagnano, S. Sensi // Chronobiology International. – 1984. – V. 1. – №. 4. – P. 297-300. DOI: 10.3109/07420528409063910

423. Porter A. M. W. Why do we have apocrine and sebaceous glands? // J R Soc Med.. – 2001. – V. 94. – №. 5. – P. 236-237. DOI: 10.1177/014107680109400509

424. Pritchard J. K. The genetics of human adaptation: hard sweeps, soft sweeps, and polygenic adaptation / J. K. Pritchard, J. K. Pickrell, G. Coop //Current biology. – 2010. – V. 20. – №. 4. – P. R208-R215. DOI: 10.1016/j.cub.2009.11.055

425. Puigserver C. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis / C. Puigserver, Z. Wu, C. W. Park (et al.) //Cell. – 1998. – V. 92. – №. 6. – P. 829-839. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81410-5

426. Puri T. Fat-specific protein 27, a novel lipid droplet protein that enhances triglyceride storage / T. Puri, S. Konda, S. Ranjit (et al.) //J Biol Chem. – 2007. – V. 282. – №. 47. – P. 34213-34218. doi: 10.1074/jbc.M707404200.

427. Puri T. RNAi screens reveal novel metabolic regulators: RIP140, MAP4k4 and the lipid droplet associated fat specific protein (FSP) 27/ T. Puri, J. T. Virbasius, A. Guilherme (et al.) //Acta physiologica. – 2008. – V. 192. – №. 1. – P. 103-115.doi: 10.1111/j.1748-1716.2007.01786.x.

428. Quagliariello A. Multiple selective events at the PRDM16 functional pathway shaped adaptation of western European populations to different climate conditions / A. Quagliariello, S. De Fanti, C. Giuliani (et al.) //J Anthropol Sci. – 2017. – V. 95. – P. 235-247. DOI: 10.4436/JASS.95011

429. Rabelo R. Delineation of thyroid hormone-responsive sequences within a critical enhancer in the rat uncoupling protein gene / R. Rabelo, A. Schifman, A. Rubio (et al.) //Endocrinology. – 1995. – V. 136. – №. 3. – P. 1003-1013. doi:10.1210/endo.136.3.7867554.

430. Raimbault S. An uncoupling protein homologue putatively involved in facultative muscle thermogenesis in birds / S. Raimbault, S. Dridi, F. Denjean (et al.) //Biochemical Journal. – 2001. – V. 353. – №. 3. – P. 441-444. DOI: 10.1042/0264-6021:3530441

431. Ramsden D. B. Human neuronal uncoupling proteins 4 and 5 (UCP4 and UCP5): structural properties, regulation, and physiological role in protection against oxidative stress and mitochondrial dysfunction / D. B. Ramsden, C. W-L. Ho, J. W-M. Ho (et al.) //Brain and behavior. – 2012. – V. 2. – №. 4. – P. 468-478. DOI: 10.1002/brb3.55

432. Rasmussen-Torvik L. J. Associations of body mass index and insulin resistance with leptin, adiponectin, and the leptin-to-adiponectin ratio across ethnic groups: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / L. J. Rasmussen-Torvik, C. L. Wassel, J. Ding (et al.) //Annals of epidemiology. – 2012. – V. 22. – №. 10. – P. 705-709. DOI: 10.1016/j.annepidem.2012.07.011

433. Reed H. L. Alterations in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis after prolonged residence in Antarctica / H. L. Reed, K. D. Burman, K. M. Shakir (et al.) //Clinical Endocrinology. – 1986. – V. 25. – №. 1. – P. 55-65. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1986.tb03595.x

434. Reed H. L. Changes in serum triiodothyronine (T3) kinetics after prolonged Antarctic residence: the polar T3 syndrome / H. L. Reed, E. D. Silverman, K. M. Shakir (et al.) //J Clin Endocrinol Metab. – 1990. – V. 70. – №. 4. – P. 965-974. DOI: 10.1210/jcem-70-4-965 (a)

435. Reed H. L. Decreased free fraction of thyroid hormones after prolonged Antarctic residence / H. L. Reed, D. Brice, K. M. Shakir (et al.) //Journal of applied physiology. – 1990. – V. 69. – №. 4. – P. 1467-1472. DOI: 10.1152/jappl.1990.69.4.1467 (b)

436. Reed H. L. Impairment in cognitive and exercise performance during prolonged antarctic residence: effect of thyroxine supplementation in the polar triiodothyronine syndrome / H. L. Reed, K. R. Reedy, L. A. Palinkas (et al.) // J Clin Endocrinol Metab. – 2001. – V. 86. – №. 1. – P. 110-116. DOI: 10.1210/jcem.86.1.7092

437. Reed H. L. Pituitary and peripheral hormone responses to T3 administration during Antarctic residence / H. L. Reed, J. A. Ferreiro, K. M. M. Shakir (et al.) // Am J Physiol Endocrinol Metab. – 1988. – V. 254. – №. 6. – P. E733-E739.

438. Reilly J. M. Dietary fatty acids up-regulate the expression of UCP2 in 3T3-L1 preadipocytes / J. M. Reilly, M. C. Thompson //Biochemical and biophysical research communications. – 2000. – V. 277. – №. 3. – P. 541-545. DOI: 10.1006/bbrc.2000.3705

439. Rezai-Zadeh K. Integration of sensory information via central thermoregulatory leptin targets / K. Rezai-Zadeh, H. Münzberg //Physiology & behavior. – 2013. – V. 121. – P. 49-55. DOI: 10.1016/j.physbeh.2013.02.014

440. Ribeiro M. O. Thyroid hormone–sympathetic interaction and adaptive thermogenesis are thyroid hormone receptor isoform–specific / M. O. Ribeiro, S. D. Carvalho, J. J. Schultz (et al.) //The Journal of clinical investigation. – 2001. – V. 108. – №. 1. – P. 97-105. DOI: 10.1172/JCI12584

441. Ricquier D. The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP / D. Ricquier, F. Bouillaud //Biochemical Journal. – 2000. – V. 345. – №. 2. – P. 161-179.

442. Rieusset J. Regulation of gene expression by activation of the peroxisome proliferator-activated receptor γ with rosiglitazone (BRL 49653) in human adipocytes / J. Rieusset, J. Auwerx, H. Vidal //Biochemical and biophysical research communications. – 1999. – V. 265. – №. 1. – P. 265-271. DOI: 10.1006/bbrc.1999.1657

443. Riley C. L. The complementary and divergent roles of uncoupling proteins 1 and 3 in thermoregulation / C. L. Riley, C. Dao, A. Kenaston (et al.) //The Journal of physiology. – 2016. – V. 594. – №. 24. – P. 7455-7464. DOI: 10.1113/JP272971

444. Rios M. BDNF and the central control of feeding: accidental bystander or essential player? //Trends in neurosciences. – 2013. – V. 36. – №. 2. – P. 83-90. DOI: 10.1016/j.tins.2012.12.009

445. Roca-Rivada A. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine / A. Roca-Rivada, C. Castelao, L. Senin (et al.) //PloS one. – 2013. – V. 8. – №. 4. – P. e60563. DOI: 10.1371/journal.pone.0060563

446. Rockstroh D. Direct evidence of brown adipocytes in different fat depots in children / D. Rockstroh, K. Landgraf, I. V. Wagner (et al.) //PloS one. – 2015. – V. 10. – №. 2. – P. e0117841. DOI: 10.1371/journal.pone.0117841

447. Roh H. C. Warming induces significant reprogramming of beige, but not brown, adipocyte cellular identity //Cell metabolism. – 2018. – V. 27. – №. 5. – P. 1121-1137. e5.

448. Rosenwald M. Bi-directional interconversion of brite and white adipocytes / M. Rosenwald, A. Perdikari, T. Rülicke (et al.) //Nature cell biology. – 2013. – V. 15. – №. 6. – P. 659-667. DOI: 10.1038/ncb2740

449. Rosłowska-Huszcz D. Influence of low protein diet on nonthyroidal illness syndrome in chronic renal failure / D. Rosłowska-Huszcz, L. Kozłowska, A. Rydzewski //Endocrine. – 2005. – V. 27. – P. 283-288. DOI: 10.1385/endo:27:3:283

450. Rowell L. B. Human cardiovascular adjustments to exercise and thermal stress //Physiological reviews. – 1974. – V. 54. – №. 1. – P. 75-159.

451. Rowland L. A. The role of skeletal-muscle-based thermogenic mechanisms in vertebrate endothermy / L. A. Rowland, N. C. Bal, M. Periasamy //Biological Reviews. – 2015. – V. 90. – №. 4. – P. 1279-1297. doi: 10.1111/brv.12157.

452. Ruan Q. The effects of both age and sex on irisin levels in paired plasma and cerebrospinal fluid in healthy humans/ Q. Ruan, Y. Huang, L. Yang (et al.) //Peptides. – 2019. – V. 113. – P. 41-51. DOI: 10.1016/j.peptides.2019.01.004

453. Saad M.F. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration / M. F. Saad, S. Damani, R. L. Gingerich (et al.) // J Clin Endocrinol Metab. – 1997. – V. 82. – №. 2. – P. 579-584. DOI: 10.1210/jcem.82.2.3739

454. Sacks H. S. Uncoupling protein-1 and related messenger ribonucleic acids in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat / H. S. Sacks, J. N. Fain, B. Holman (et al.) // J Clin Endocrinol Metab. – 2009. – V. 94. – №. 9. – P. 3611-3615. doi: 10.1210/jc.2009-0571.

455. Sahin-Efe A. Irisin and leptin concentrations in relation to obesity, and developing type 2 diabetes: a cross sectional and a prospective case-control study nested in the Normative Aging Study / A. Sahin-Efe, J. Upadhyay, B. Ko (et al.) // Metabolism. – 2018. – V. 79. – P. 24-32. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.10.011

456. Saito M. Brown adipose tissue, diet-induced thermogenesis, and thermogenic food ingredients: from mice to men / M. Saito, M. Matsushita, T. Yoneshiro (et al.) //Frontiers in endocrinology. – 2020. – V. 11. – P. 222. DOI: 10.3389/fendo.2020.00222

457. Saito M. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity / M. Saito, Y. Okamatsu-O, M. Matsushita (et al.) //Diabetes. – 2009. – V. 58. – №. 7. – P. 1526-1531. DOI: 10.2337/db09-0530

458. Saltykova M. M. The main physiological mechanisms of cold adaptation in humans //Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2018. – V. 48. – P. 543-550.

459. Salvatore D. Thyroid hormones and skeletal muscle—new insights and potential implications / D. Salvatore, W. S. Simonides, M. Dentice (et al.) //Nature Reviews Endocrinology. – 2014. – V. 10. – №. 4. – P. 206-214. DOI: 10.1038/nrendo.2013.238

460. Samec S. Interorgan signaling between adipose tissue metabolism and skeletal muscle uncoupling protein homologs: is there a role for circulating free fatty acids? / S. Samec, J. Seydoux, A. G. Dulloo //Diabetes. – 1998. – V. 47. – №. 11. – P. 1693-1698. DOI: 10.2337/diabetes.47.11.1693

461. Sanchis D. BMCP1, a novel mitochondrial carrier with high expression in the central nervous system of humans and rodents, and respiration uncoupling activity in recombinant yeast / D. Sanchis, C. Fleury, N. Chomiki (et al.) //Journal of Biological Chemistry. – 1998. – V. 273. – №. 51. – P. 34611-34615. DOI: 10.1074/jbc.273.51.34611

462. Satinoff E. Neural Organization and Evolution of Thermal Regulation in Mammals: Several hierarchically arranged integrating systems may have evolved to achieve precise thermoregulation //Science. – 1978. – V. 201. – №. 4350. – P. 16-22.

463. Savell K. R. R., Auerbach B. M., Roseman C. C. Constraint, natural selection, and the evolution of human body form //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2016. – V. 113. – №. 34. – P. 9492-9497.

464. Savourey G. Thyroid hormone changes in a cold air environment after local cold acclimation / G. Savourey, J. C. Caravel, B. Barnavol (et al.) //Journal of Applied Physiology. – 1994. – V. 76. – №. 5. – P. 1963-1967. DOI: 10.1152/jappl.1994.76.5.1963

465. Sazzini M. Searching for signatures of cold adaptations in modern and archaic humans: hints from the brown adipose tissue genes / M. Sazzini, G. Schiavo, S. De Fanti (et al.) //Heredity. – 2014. – V. 113. – №. 3. – P. 259.

466. Scarpace P. J. Leptin increases uncoupling protein expression and energy expenditure / P.J. Scarpace, M. Matheny, B.H. Pollock (et al.) // The American journal of physiology.- 1997.- 273(1 Pt 1):E226-30. DOI: 10.1152/ajpendo.1997.273.1.E226

467. Scarpulla R. C. Metabolic control of mitochondrial biogenesis through the PGC-1 family regulatory network //BBA-molecular cell research. – 2011. – V. 1813. – №. 7. – P. 1269-1278. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2010.09.019

468. Scheele C. Brown adipose crosstalk in tissue plasticity and human metabolism / C. Scheele, C. Wolfrum //Endocrine reviews. – 2020. – V. 41. – №. 1. – P. 53-65. doi:10.1210/endrev/bnz007.

469. Schiaffino S. Fiber types in mammalian skeletal muscles / S. Schiaffino, C. Reggiani //Physiological reviews. – 2011. – V. 91. – №. 4. – P. 1447-1531. doi: 10.1152/physrev.00031.2010.

470. Schneider M. J. Targeted disruption of the type 2 selenodeiodinase gene (DIO 2) results in a phenotype of pituitary resistance to T4 / M. J. Schneider, S. N. Fiering, S. E. Pallud (et al.) //Molecular endocrinology. – 2001. – V. 15. – №. 12. – P. 2137-2148. doi:10.1210/mend.15.12.0740.

471. Schosserer M. Age-induced changes in white, brite, and brown adipose depots: a mini-review / M. Schosserer, J. Grillari, C. Wolfrum (et al.) //Gerontology. – 2018. – V. 64. – №. 3. – P. 229-236. DOI: 10.1159/000485183

472. Schrauwen C. A novel polymorphism in the proximal UCP3 promoter region: effect on skeletal muscle UCP3 mRNA expression and obesity in male non-diabetic Pima Indians / C. Schrauwen, J. Xia, C. Bogardus (et al.) // International journal of obesity. – 1999 (b). – V. 23. – №. 12. – P. 1242-1245. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801057

473. Schrauwen C. Skeletal muscle uncoupling protein 3 expression is a determinant of energy expenditure in Pima Indians / C. Schrauwen, J. Xia, C. Bogardus

(et al.) //Diabetes. – 1999 (a). – V. 48. – №. 1. – P. 146-149. DOI: 10.2337/diabetes.48.1.146

474. Scott M. M. Leptin targets in the mouse brain / M. M. Scot, J. L. Lachey, S. S. Sternson (et al.) //Journal of Comparative Neurology. – 2009. – V. 514. – №. 5. – P. 518-532. DOI: 10.1002/cne.22025

475. Ségurel L., Bon C. On the evolution of lactase persistence in humans //Annual review of genomics and human genetics. – 2017. – V. 18. – №. 1. – P. 297-319.

476. Sentis S. C. Thyroid hormones in the regulation of brown adipose tissue thermogenesis / S. C. Sentis, R. Oelkrug, J. Mittag //Endocrine connections. – 2021. – V. 10. – №. 2. – P. R106-R115. doi:10.1530/EC-20-0562.

477. Severinsen M. C. K. Muscle–organ crosstalk: the emerging roles of myokines / M. C. K. Severinsen, B. K. Pedersen //Endocrine reviews. – 2020. – V. 41. – №. 4. – P. 594-609. DOI: 10.1210/endrev/bnaa016

478. Shabalina I. G. Cold tolerance of UCP1-ablated mice: a skeletal muscle mitochondria switch toward lipid oxidation with marked UCP3 up-regulation not associated with increased basal, fatty acid-or ROS-induced uncoupling or enhanced GDP effects / I. G. Shabalina, J. Hoeks, T. T. Kramarova (et al.) //BBA-Bioenergetics. – 2010. – V. 1797. – №. 6-7. – P. 968-980. doi:10.1016/j.bbabio.2010.02.033.

479. Sharma V. Human adaptation to high altitude: a review of convergence between genomic and proteomic signatures / V. Sharma, R. Varshney, N. K. Sethy //Human Genomics. – 2022. – V. 16. – №. 1. – P. 21.

480. Shephard R. J., Rode A. The Health Consequences of 'Modernisation': Evidence from Circumpolar Peoples. – Cambridge University Press, 1996. – V. 17.

481. Silva J. E. Adrenergic activation of triiodothyronine production in brown adipose tissue / J. E. Silva, C. R. Larsen //Nature. – 1983. – V. 305. – №. 5936. – P. 712-713. doi:10.1038/305712a0.

482. Silva J. E. The thermogenic effect of thyroid hormone and its clinical implications //Annals of internal medicine. – 2003. – V. 139. – №. 3. – P. 205-213.

483. Silva J. E. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation //Physiological reviews. – 2006. – V. 86. – №. 2. – P. 435-464. DOI: 10.1152/physrev.00009.2005

484. Singer D. Surviving the lack: natural adaptations in newborns //Zeitschrift fur Geburtshilfe und Neonatologie. – 2020. – V. 225. – №. 3. – P. 203-215. doi:10.1055/a-1019-6007.

485. Skulachev T. C. Anion carriers in fatty acid-mediated physiological uncoupling //Journal of bioenergetics and biomembranes. – 1999. – V. 31. – P. 431-445. DOI: 10.1023/a:1005492205984

486. Skulachev T. C. Uncoupling: new approaches to an old problem of bioenergetics //BBA-Bioenergetics. – 1998. – V. 1363. – №. 2. – P. 100-124.

487. Smirnova N. S. Body build of the arctic peoples in relation to climatic adaptation //Studies in the Anthropology of the Finno-Ugrian Peoples: Papers Presented by the Participants in the Soviet-Finnish Symposium" Problems of the Ethnogenesis of the Ugro-Finnish Peoples According to Anthropological Data" in Moscow November 20-25, 1972. – Helsingin yliopiston arkeologian laitos, 1973. – №. 7. – C. 245.

488. Smith S. R. Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity / S. R. Smith, J. C. Lovejoy, F. Greenway (et al.) //Metabolism-Clinical and Experimental. – 2001. – V. 50. – №. 4. – P. 425-435. DOI: 10.1053/meta.2001.21693

489. Smith W. L. Prostanoid biosynthesis and mechanisms of action //American Journal of Physiology-Renal Physiology. – 1992. – V. 263. – №. 2. – P. F181-F191. DOI: 10.1152/ajprenal.1992.263.2.F181

490. Snodgrass J. J. The influence of basal metabolic rate on blood pressure among indigenous Siberians / J. J. Snodgrass, W. R. Leonard, M. T. Sorensen (et al.) //Am J Phys Anthropol. – 2008. – V. 137. – №. 2. – P. 145-155. DOI: 10.1002/ajpa.20851

491. Snodgrass J. J. Total energy expenditure in the Yakut (Sakha) of Siberia as measured by the doubly labeled water method / J. J. Snodgrass, W. R. Leonard, L. A.

Tarskaia (et al.) // The American journal of clinical nutrition. – 2006. – V. 84. – №. 4. – P. 798-806. DOI: 10.1093/ajcn/84.4.798

492. Söderberg S. Leptin predicts the development of diabetes in Mauritian men, but not women: a population–based study / S. Söderberg, C. Zimmet, J. Tuomilehto (et al.) //International journal of obesity. – 2007. – V. 31. – №. 7. – P. 1126-1133. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803561

493. Soejima M. Evidence for recent positive selection at the human AIM1 locus in a European population / M. Soejima, H. Tachida, T. Ishida (et al.) //Molecular biology and evolution. – 2006. – V. 23. – №. 1. – P. 179-188. https://doi.org/10.1093/molbev/msj018Koda, 2007

494. Solanes G. The human uncoupling protein-3 gene: genomic structure, chromosomal localization, and genetic basis for short and long form transcripts / G. Solanes, A. Vidal-Puig, D. Grujic (et al.) //Journal of Biological Chemistry. – 1997. – V. 272. – №. 41. – P. 25433-25436. DOI: 10.1074/jbc.272.41.25433

495. Solanes G. Thyroid hormones directly activate the expression of the human and mouse uncoupling protein-3 genes through a thyroid response element in the proximal promoter region / G. Solanes, N. Pedraza, T. Calvo (et al.) //Biochemical Journal. – 2005. – V. 386. – №. 3. – P. 505-513. doi: 10.1042/BJ20041073.

496. Solter M. Thyroid hormone economy in response to extreme cold exposure in healthy factory workers / M. Solter, K. Brkic, M. Petek (et al.) //J Clin Endocrinol Metab. – 1989. – V. 68. – №. 1. – P. 168-172. doi:10.1210/jcem-68-1-168.

497. Sommer C. Soluble leptin receptor predicts insulin sensitivity and correlates with upregulation of metabolic pathways in men/ C. Sommer, S. Lee, H. L. Gulseth (et al.) // J Clin Endocrinol Metab. – 2018. – V. 103. – №. 3. – P. 1024-1032. DOI: 10.1210/jc.2017-02126

498. Sonoda S. Ethnic report on native Americans in South America and Mexico / S. Sonoda, B. Arce-Gomez, M. L. Satz (et al.) //HLA. – 1991. – V. 1. – P. 685-688.

499. Sonoyama T. Human BDNF/TrkB variants impair hippocampal synaptogenesis and associate with neurobehavioural abnormalities / T. Sonoyama, L. K.

J. Stadler, M. Zhu (et al.) //Scientific reports. – 2020. – V. 10. – №. 1. – P. 9028. DOI: 10.1038/s41598-020-65531-x

500. Souza B. M. Polymorphisms of the *UCP2* gene are associated with glomerular filtration rate in type 2 diabetic patients and with decreased *UCP2* gene expression in human kidney / B. Marmontel de Souza, M. Michels, D. Alves Sortica (et al.) //PLoS One. – 2015. – V. 10. – №. 7. – P. e0132938. DOI: 10.1371/journal.pone.0132938

501. Stocks J. M. Cold-water acclimation does not modify whole-body fluid regulation during subsequent cold-water immersion / J. M. Stocks, M. J. Patterson, D. E. Hyde (et al.) //European journal of applied physiology. – 2004. – V. 92. – P. 56-61. DOI: 10.1007/s00421-004-1047-z

502. Suyila Q. Serum leptin concentrations in Mongolian women / Q. Suyila, H. Cui, L. Yang (et al.) //Obesity research & clinical practice. – 2013. – V. 7. – №. 1. – P. e75-e80. https://doi.org/10.1016/j.orcp.2011.09.002.

503. Symonds M. E. Endocrine and nutritional regulation of fetal adipose tissue development / M. E. Symonds, A. Mostyn, S. Pearce (et al.) //The Journal of endocrinology. – 2003. – V. 179. – №. 3. – P. 293-299. DOI: 10.1677/joe.0.1790293

504. Symonds M. E. Maternal nutrition and endocrine programming of fetal adipose tissue development / M. E. Symonds, T. Stephenson // Biochem Soc Trans. 1999 – 1999. – 27(2). – P. 97-103. DOI: 10.1042/bst0270097

505. Talbot D. A. Superoxide activates a GDP-sensitive proton conductance in skeletal muscle mitochondria from king penguin (Aptenodytes patagonicus) / D. A. Talbot, N. Hanuise, B. Rey (et al.) //Biochemical and biophysical research communications. – 2003. – V. 312. – №. 4. – P. 983-988. DOI: 10.1016/j.bbrc.2003.11.022

506. Talbot D. A. Uncoupling protein and ATP/ADP carrier increase mitochondrial proton conductance after cold adaptation of king penguins / D. A. Talbot, C. Duchamp, B. Rey (et al.) //The Journal of physiology. – 2004. – V. 558. – №. 1. – P. 123-135. DOI: 10.1113/jphysiol.2004.063768

507. Tan C. L. Regulation of body temperature by the nervous system / C. L. Tan, Z. A. Knight //Neuron. – 2018. – V. 98. – №. 1. – P. 31-48. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.02.022

508. Tang S. Circulating irisin levels are associated with lipid and uric acid metabolism in a Chinese population / S. Tang, R. Zhang, F. Jiang (et al.) //Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. – 2015. – V. 42. – №. 9. – P. 896-901. DOI: 10.1111/1440-1681.12439

509. Tay A. Assignment of the human prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2) gene to 1q25 by fluorescence in situ hybridization / A. Tay, J. A. Squire, H. Goldberg (et al.) //Genomics. – 1994. – V. 23. – №. 3. DOI: 10.1006/geno.1994.1569

510. Tekin S. Central irisin administration suppresses thyroid hormone production but increases energy consumption in rats / S. Tekin, Y. Erden, F. Ozyalin (et al.) // Neuroscience letters. – 2018. – V. 674. – P. 136-141. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.03.046

511. Tendler A. Hormone seasonality in medical records suggests circannual endocrine circuits / A. Tendler, A. Bar, N. Mendelsohn-Cohen (et al.) //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2021. – V. 118. – №. 7. – P. e2003926118. doi:10.1073/pnas.2003926118.

512. Townsend K. L. Brown fat fuel utilization and thermogenesis / K. L. Townsend, Y. H. Tseng //Trends in Endocrinology & Metabolism. – 2014. – V. 25. – №. 4. – P. 168-177. DOI: 10.1016/j.tem.2013.12.004

513. Toyomizu M. Cold-induced mitochondrial uncoupling and expression of chicken UCP and ANT mRNA in chicken skeletal muscle / M. Toyomizu, M. Ueda, S. Sato (et al.) //FEBS letters. – 2002. – V. 529. – №. 2-3. – P. 313-318. DOI: 10.1016/s0014-5793(02)03395-1

514. Trayhurn C. Thermogenic defect in pre-obese ob/ob mice / C. Trayhurn, C. L. Thurlby, W. C. T. James //Nature. – 1977. – V. 266. – №. 5597. – P. 60. DOI: 10.1038/266060a0

515. Tremblay J. C. Global and country-level estimates of human population at high altitude / J. C. Tremblay, P. N. Ainslie //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2021. – V. 118. – №. 18. – P. e2102463118.

516. Tsavaler L. Trp-p8, a novel prostate-specific gene, is up-regulated in prostate cancer and other malignancies and shares high homology with transient receptor potential calcium channel proteins / L. Tsavaler, M. H. Shapero, S. Morkowski (et al.) //Cancer research. – 2001. – V. 61. – №. 9. – P. 3760-3769.

517. van Doorn G. S., Edelaar P., Weissing F. J. On the origin of species by natural and sexual selection //Science. – 2009. – V. 326. – №. 5960. – PP. 1704-1707.

518. Van Harmelen T. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women / T. Van Harmelen, S. Reynisdottir, C. Eriksson (et al.) //Diabetes. – 1998. – V. 47. – №. 6. – P. 913-917. DOI: 10.2337/diabetes.47.6.913

519. van Marken Lichtenbelt W. D. Implications of nonshivering thermogenesis for energy balance regulation in humans / W. D. van Marken Lichtenbelt, C. Schrauwen //Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2011. – V. 301. – №. 2. – P. R285-R296. DOI: 10.1152/ajpregu.00652.2010

520. Vaughan R. A. Characterization of the metabolic effects of irisin on skeletal muscle in vitro / R. A. Vaughan, N. C. Gannon, M. A. Barberena (et al.) //Diabetes, obesity and metabolism. – 2014. – V. 16. – №. 8. – P. 711-718. DOI: 10.1111/dom.12268

521. Vega G. L. Metabolic risk susceptibility in men is partially related to adiponectin/leptin ratio / G. L. Vega, S. M. Grundy //Journal of obesity. – 2013. – V. 2013. – №. 1. – P. 409679. DOI: 10.1155/2013/409679

522. Vegiopoulos A. Cyclooxygenase-2 controls energy homeostasis in mice by de novo recruitment of brown adipocytes / A. Vegiopoulos, K. Müller-Decker, D. Strzoda (et al.) //Science. – 2010. – V. 328. – №. 5982. – P. 1158-1161. DOI: 10.1126/science.1186034

523. Velickovic K. Leptin deficiency impairs adipogenesis and browning response in mouse mesenchymal progenitors / K. Velickovic, H. Anaid Lugo Leija, B.

Kosic (et al.) //European journal of cell biology. – 2023. – V. 102. – №. 3. – P. 151342. DOI: 10.1016/j.ejcb.2023.151342

524. Vergnes L. Adipocyte browning and higher mitochondrial function in periadrenal but not SC fat in pheochromocytoma/ L. Vergnes, G. R. Davies, J. Y. Lin (et al.) // J Clin End Metab. – 2016. – V. 101. – №. 11. – P. 4440-4448. DOI: 10.1210/jc.2016-2670

525. Vianna C. R. Cloning and functional characterization of an uncoupling protein homolog in hummingbirds / C. R. Vianna, T. Hagen, C. Y. Zhang (et al.) //Physiological Genomics. – 2001. – V. 5. – №. 3. – P. 137-145. DOI: 10.1152/physiolgenomics.2001.5.3.137

526. Vidal-Puig A. J. Energy metabolism in uncoupling protein 3 gene knockout mice / A. J. Vidal-Puig, D. Grujic, C. Y. Zhang (et al.) //Journal of Biological Chemistry. – 2000. – V. 275. – №. 21. – P. 16258-16266. DOI: 10.1074/jbc.M910179199

527. Vidal-Puig A. J. UCP3: an uncoupling protein homologue expressed preferentially and abundantly in skeletal muscle and brown adipose tissue / A. J. Vidal-Puig, G. Solanes, D. Grujic (et al.) // Biochem Biophys Res Commun. – 1997. – V. 235. – №. 1. – P. 79-82. DOI: 10.1006/bbrc.1997.6740

528. Virtanen K. A. Functional brown adipose tissue in healthy adults / K. A. Virtanen, M. E. Lidell, J. Orava (et al.) //New England Journal of Medicine. – 2009. – V. 360. – №. 15. – P. 1518-1525. DOI: 10.1056/NEJMoa0808949

529. Vliora M. Irisin regulates thermogenesis and lipolysis in 3T3-L1 adipocytes / M. Vliora, E. Grillo, M. Corsini (et al.) // BBA-General Subjects. – 2022. – V. 1866. – №. 4. – P. 130085. DOI: 10.1016/j.bbagen.2022.130085

530. Voets T. The principle of temperature-dependent gating in cold-and heat-sensitive TRP channels / T. Voets, G. Droogmans, U. Wissenbach (et al.) //Nature. – 2004. – V. 430. – №. 7001. – P. 748-754. DOI: 10.1038/nature02732

531. Vybíral S. Thermoregulation in winter swimmers and physiological significance of human catecholamine thermogenesis / S. Vybíral, I. Lesná, L. Jansky (et al.) //Experimental physiology. – 2000. – V. 85. – №. 3. – P. 321-326.

532. Wang D. Data mining: Seasonal and temperature fluctuations in thyroid-stimulating hormone / D. Wang, X. Cheng, S. Yu (et al.) //Clinical Biochemistry. – 2018. – V. 60. – P. 59-63. doi:10.1016/j.clinbiochem.2018.08.008.

533. Wang Q. A. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration / Q. Wang, C. Tao, R. K. Gupta (et al.) //Nature medicine. – 2013. – V. 19. – №. 10. – P. 1338-1344. DOI: 10.1038/nm.3324

534. Watanabe Y. Cold adaptation in Upper Paleolithic hunter-gatherers of eastern Eurasia / Y. Watanabe, Y. Wakiyama, D. Waku (et al.) // bioRxiv. – 2024. – C. 2024.05. 03.591810. doi: 10.1101/2024.05.03.591810

535. Weber J. M. Oxidative fuel selection: adjusting mix and flux to stay alive / J. M. Weber, F. Haman //International congress series. – Elsevier, 2004. – V. 1275. – P. 22-31.

536. Weitzel J. M. Regulation of mitochondrial biogenesis by thyroid hormone / J. M. Weitzel, K. A. H. Iwen, H. J. Seitz //Experimental physiology. – 2003. – V. 88. – №. 1. – P. 121-128. doi: 10.1113/eph8802506.

537. Wijers S. L. J. Recent advances in adaptive thermogenesis: potential implications for the treatment of obesity / S. L. J. Wijers, W. H. M. Saris, W. D. van Marken Lichtenbelt //Obesity Reviews. – 2009. – V. 10. – №. 2. – P. 218-226. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2008.00538.x

538. Wilde S. Direct evidence for positive selection of skin, hair, and eye pigmentation in Europeans during the last 5,000 / S. Wilde, A. Timpson, K. Kirsanow (et al.) // Proc Natl Acad Sci. – 2014. – V. 111. – №. 13. – P. 4832-4837. https://doi.org/10.1073/pnas.1316513111

539. Wu L. Berberine Promotes the Recruitment and Activation of Brown Adipose Tissue in Mice and Humans / L. Wu, M. Xia, Y. Duan (et al.) //Cell death & disease. – 2019. – V. 10. – №. 6. – P. 468. doi:10.1038/s41419-019-1706-y.

540. Xie C. Irisin controls growth, intracellular Ca2+ signals, and mitochondrial thermogenesis in cardiomyoblasts / C. Xie, Y. Zhang, T. D. N. Tran (et al.) //PloS one. – 2015. – V. 10. – №. 8. – P. e0136816. DOI: 10.1371/journal.pone.0136816

541. Xu X. A significant association between BDNF promoter methylation and the risk of drug addiction / X. Xu, H. Ji, G. Liu (et al.) //Gene. – 2016. – V. 584. – №. 1. – P. 54-59. DOI: 10.1016/j.gene.2016.03.010

542. Xu Y. C. Association between UCP3 gene polymorphisms and nonalcoholic fatty liver disease in Chinese children / Y-P Xu, L Liang, C-L Wang (et al.) // World J Gastroenterol. – 2013. – V. 19. – №. 35. – P. 5897. doi: 10.3748/wjg.v19.i35.5897.

543. Yahiro T. The lateral parabrachial nucleus, but not the thalamus, mediates thermosensory pathways for behavioural thermoregulation / T. Yahiro, N. Kataoka, Y. Nakamura (et al.) //Scientific reports. – 2017. – V. 7. – №. 1. – P. 5031. DOI: 10.1038/s41598-017-05327-8

544. Yamada S. Seasonal variation in thyroid function in over 7,000 healthy subjects in an iodine-sufficient area and literature review / S. Yamada, K. Horiguchi, M. Akuzawa (et al.) //Journal of the Endocrine Society. – 2022. – V. 6. – №. 6. – P. bvac054. doi:10.1210/jendso/bvac054.

545. Yan Z. Regulation of exercise-induced fiber type transformation, mitochondrial biogenesis, and angiogenesis in skeletal muscle / Z. Yan, M. Okutsu, Y. N. Akhtar (et al.) //Journal of applied physiology. – 2011. – V. 110. – №. 1. – P. 264-274. doi: 10.1152/japplphysiol.00993.2010.

546. Yang X. UCP5/BMCP1 transcript isoforms in human skeletal muscle: relationship of the short-insert isoform with lipid oxidation and resting metabolic rates / X. Yang, R. Pratley, S. Tokraks (et al.) //Molecular genetics and metabolism. – 2002. – V. 75. – №. 4. – P. 369-373. DOI: 10.1016/S1096-7192(02)00008-2

547. Yau W. W. Thermogenesis in adipose tissue activated by thyroid hormone / W. W Yau., C. M. Yen //International journal of molecular sciences. – 2020. – V. 21. – №. 8. – P. 3020. DOI: 10.3390/ijms21083020

548. Yokley T. R. Ecogeographic variation in human nasal passages //Am J Phys Anthropol.: The Official Publication of the American Association of Physical Anthropologists. – 2009. – V. 138. – №. 1. – P. 11-22. DOI: 10.1002/ajpa.20893

549. Yoneshiro T. Brown adipose tissue, whole-body energy expenditure, and thermogenesis in healthy adult men / T. Yoneshiro, S. Aita, M. Matsushita (et al.) //Obesity. – 2011. – V. 19. – №. 1. – P. 13-16.

550. Yoshihara A. I. Seasonal changes in serum thyrotropin concentrations observed from big data obtained during six consecutive years from 2010 to 2015 at a single hospital in Japan / A. Yoshihara, J. Yoshimura Noh, N. Watanabe (et al.) //Thyroid. – 2018. – V. 28. – №. 4. – P. 429-436. doi:10.1089/thy.2017.0600.

551. Zackova M. Activating ω-6 polyunsaturated fatty acids and inhibitory purine nucleotides are high affinity ligands for novel mitochondrial uncoupling proteins UCP2 and UCP3 / M. Zackova, E. Skobisová, E. Urbánková (et al.) //Journal of Biological Chemistry. – 2003. – V. 278. – №. 23. – P. 20761-20769. https://doi.org/10.1074/jbc.M212850200.

552. Zaidi A. A. Investigating the case of human nose shape and climate adaptation / A. A. Zaidi, B. C. Mattern, P. Claes (et al.) //PLoS genetics. – 2017. – V. 13. – №. 3. – P. e1006616.

553. Zeng Y. Climate and air pollution exposure are associated with thyroid function parameters: a retrospective cross-sectional study / Y. Zeng, H. He, X. Wang (et al.) //Journal of Endocrinological Investigation. – 2021. – V. 44. – P. 1515-1523. doi: 10.1007/s40618-020-01461-9.

554. Zhang R. The ANGPTL3-4-8 model, a molecular mechanism for triglyceride trafficking //Open biology. – 2016. – V. 6. – №. 4. – P. 150272. DOI: https://doi.org/10.1098/rsob.150272

555. Zhang Y. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling / Y. Zhang, R. Li, Y. Meng (et al.) //Diabetes. – 2014. – V. 63. – №. 2. – P. 514-525. DOI: 10.2337/db13-1106

556. Zhang Y. Leptin-receptor-expressing neurons in the dorsomedial hypothalamus and median preoptic area regulate sympathetic brown adipose tissue circuits / Y. Zhang, I. A. Kerman, A. Laque (et al.) //Journal of Neuroscience. – 2011. – V. 31. – №. 5. – P. 1873-1884. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3223-10.2011

557. Zhang Y. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue / Y. Zhang, R. Proenca, M. Maffei (et al.) //Nature. – 1994. – V. 372. – №. 6505. – P. 425. DOI: 10.1038/372425a0

558. Zhang Y., Chua Jr S. Leptin function and regulation //Comprehensive physiology. – 2018. – V. 8. – №. 1. – P. 351-369. ISBN: 978-0-470-65071-4

559. Zhao R-Z. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling / R-Z. Zhao, S. Jiang, L. Zhang (et al.) // Int J Mol Med. – 2019. – V. 44. – №. 1. – P. 3-15. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4188

560. Zhou L. Cidea promotes hepatic steatosis by sensing dietary fatty acids / L. Zhou, L. Xu, J. Ye (et al.) //Hepatology. – 2012. – V. 56. – №. 1. – P. 95-107.

561. Zhou M. UCP-3 expression in skeletal muscle: effects of exercise, hypoxia, and AMP-activated protein kinase / M. Zhou, B. Z. Lin, S. Coughlin (et al.) // Am J Physiol Endocrinol Metab. – 2000. – V. 279. – №. 3. – P. E622-E629.

562. Zhou S. Genetic architecture and adaptations of Nunavik Inuit / S. Zhou, P. Xie, A. Quoibion (et al.) //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2019. – V. 116. – №. 32. – P. 16012-16017.

563. Zhou Y. T. Induction by leptin of uncoupling protein-2 and enzymes of fatty acid oxidation / Y. T. Zhou, M. Shimabukuro, K. Koyama (et al.) // Proc Natl Acad Sci USA. – 1997. – 94. – P. 6386–90. DOI: 10.1073/pnas.94.12.6386

564. Zingaretti M. C. The presence of UCP1 demonstrates that metabolically active adipose tissue in the neck of adult humans truly represents brown adipose tissue / M. C. Zingaretti, F. Crosta, A. Vitali (et al.) //The FASEB Journal. – 2009. – V. 23. – №. 9. – P. 3113-3120. DOI: 10.1096/fj.09-133546

565. Zoico E. Brown and beige adipose tissue and aging / E. Zoico, S. Rubele, A. De Caro (et al.) //Frontiers in endocrinology. – 2019. – V. 10. – P. 368. DOI: 10.3389/fendo.2019.00368

566. Zorzano A. Mechanisms regulating GLUT4 glucose transporter expression and glucose transport in skeletal muscle / A. Zorzano, M. Palacín, A. Gumà //Acta Physiologica Scandinavica. – 2005. – V. 183. – №. 1. – P. 43-58. doi: 10.1111/j.1365-201X.2004.01380.x.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение А

Таблица А.1 – Результаты генотипирования и иммуноферментного анализа у 279 индивидов в случайной выборке якутов

№	Шифр ДНК	Национальность	Пол	Возраст, лет	Рост, см	Вес, кг	ИМТ, кг/м^2	ППТ, м^2	ТТГ, мкМЕ/мл	св. Т3, пмоль/л	св. Т4, пмоль/л	Лептин, нг/мл	Ирисин, мкг/мл	*UCP1* rs1800592	*UCP1* rs3811787	*UCP2* rs6596	*UCP2* rs6603	*UCP3* rs1800849	*UCP3* rs2075577	*UCP4* rs947281 7	*UCP5* rs1010978	*UCP6* rs9526073	*LEP* rs2167270	*LEP* rs7799039	*LEPR* rs1137101	*FNDC5* rs3480	*FNDC5* rs16835198	*PTGS2* rs689466	*TRPV1* rs150846	*TRPM8* rs10106694 2	*BDNF* rs6265	*CIDEA* rs8092502	*PPARGC1α* rs12650562
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
1	205	якут	Ж	19,00	152	48	25,71	1,43	НД	НД	НД	10,7	11,02	AA	GT	CC	GG	CC	GA	CC	НД	AA	GG	AA	GG	GA	GG	TT	CT	TA	GA	CT	CC
2	208	якут	Ж	18,00	160	56	25,71	1,58	НД	НД	НД	15,4	10,37	GA	GT	TT	AA	TT	AA	CG	НД	AA	GA	GA	GG	GA	GT	TT	CT	TA	GG	TT	CT
3	211	якут	Ж	19,00	173	58	25,71	1,66	НД	НД	НД	21,9	9,19	GA	GT	CC	GG	CT	GA	CG	НД	AA	GG	AA	GG	AA	GT	CT	CC	TA	GA	CT	CT
4	214	якут	Ж	19,00	169	55	25,71	1,60	НД	НД	НД	10	10,74	GA	TT	CC	GG	CC	GA	CG	НД	AA	GG	AA	GG	GA	GT	CT	CC	TA	GG	CT	CT
5	219	якут	Ж	19,00	158	60	25,71	1,63	НД	НД	НД	21,2	11,81	AA	TT	CC	GG	CC	GG	CC	НД	AA	GG	AA	GG	GA	GT	CT	CT	AA	GG	TT	TT
6	220	якут	Ж	19,00	160	60	25,71	1,64	НД	НД	НД	8,83	9,539	AA	GT	CT	GA	TT	AA	CG	НД	AA	GG	AA	GG	GA	GT	TT	CT	AA	GG	CC	CC
7	223	якут	Ж	18,00	161	57	25,71	1,60	НД	НД	НД	9,19	6,93	GA	GT	CC	GG	TT	AA	CG	НД	AA	GG	AA	GA	GA	GT	TT	CC	AA	GG	CT	CC
8	234	якут	Ж	19,00	160	57	25,71	1,60	НД	НД	НД	13,9	11,5	GA	GT	CC	GG	CC	GG	CC	НД	AA	GG	GA	GA	AA	GG	TT	CC	AA	GG	TT	CT
9	236	якут	Ж	19,00	150	45	25,71	1,37	НД	НД	НД	11	12,37	AA	TT	CT	GA	CC	GA	CG	НД	AA	GG	AA	GG	AA	TT	CT	CT	TT	GA	CT	CC
10	238	якут	Ж	19,00	151	48	25,71	1,42	НД	НД	НД	15,9	15,14	AA	TT	CT	GA	TT	AA	CC	НД	TA	GG	AA	GG	GA	GT	TT	CT	AA	GA	TT	CT
11	239	якут	Ж	19,00	160	53	25,71	1,53	НД	НД	НД	37	21,33	AA	TT	TT	AA	TT	AA	CC	НД	TA	GG	AA	GG	GA	GG	TT	CT	AA	GG	TT	CT
12	243	якут	Ж	19,00	160	54	25,71	1,55	НД	НД	НД	23,3	15,31	GG	GG	CT	GA	TT	AA	CC	НД	TA	GA	AA	GG	AA	TT	TT	CC	AA	GG	TT	CC
13	246	якут	Ж	18,00	166	64	25,71	1,72	НД	НД	НД	7,84	6,169	AA	TT	TT	AA	CC	AA	GG	НД	AA	GA	GA	GG	AA	GT	CT	CC	TA	GA	TT	CC
14	247	якут	Ж	19,00	154	50	25,71	1,46	НД	НД	НД	10,6	16,39	GG	GG	TT	AA	TT	AA	CG	НД	TA	GG	AA	GG	GG	GG	TT	CT	AA	GA	TT	CC
15	250	якут	Ж	19,00	155	54	25,71	1,53	НД	НД	НД	37,1	3,401	AA	TT	CC	GG	CT	GA	CG	НД	AA	GG	AA	GG	AA	GT	CT	CT	AA	GG	CT	TT
16	251	якут	Ж	20,00	168	60	25,71	1,67	НД	НД	НД	25,4	7,45	GA	GT	CT	GA	CC	GG	CC	НД	TA	GA	GA	GG	GA	GT	CT	CT	AA	GG	CT	CC
17	252	якут	Ж	19,00	164	56	25,71	1,60	НД	НД	НД	17,4	10,65	GA	TT	CC	GG	CT	GA	GG	НД	TA	GG	AA	GA	AA	GT	CT	CC	AA	GG	TT	CT
18	254	якут	Ж	19,00	164	56	25,71	1,60	НД	НД	НД	5,79	8,863	AA	GT	CC	GG	CC	GG	CG	НД	AA	GG	AA	GG	GA	GT	CC	CC	AA	GA	TT	TT
19	256	якут	Ж	18,00	170	58	25,71	1,65	НД	НД	НД	22,6	7,099	GA	GT	CT	GA	TT	AA	CC	НД	TA	GG	AA	GG	GA	GG	CT	CC	TA	GA	CT	CC
20	257	якут	Ж	19,00	156	52	25,71	1,50	НД	НД	НД	20,4	5,792	AA	GT	TT	AA	CT	AA	CC	НД	TA	GG	AA	GA	AA	GT	TT	TT	AA	GG	TT	CT
21	261	якут	Ж	19,00	168	54	25,71	1,58	НД	НД	НД	19,3	10,07	GA	GT	TT	AA	CT	AA	GG	НД	TA	GG	AA	GG	AA	TT	CT	CT	TA	GG	TT	CC
22	262	якут	Ж	19,00	161	54	25,71	1,55	НД	НД	НД	53,2	16,59	AA	TT	CT	GA	CT	GA	GG	НД	AA	GG	AA	GG	GA	GG	TT	CT	AA	GG	TT	CT

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
23	268	якут	Ж	19,00	155	48	25,71	1,44	НД	НД	НД	23,4	7,006	GG	TT	TT	AA	CC	GG	GG	НД	AA	GG	AA	GG	AA	GG	TT	CC	TA	GG	TT	CT
24	270	якут	Ж	19,00	151	48	25,71	1,42	НД	НД	НД	40,1	12,72	AA	TT	CC	GG	CT	GA	CC	НД	AA	GA	GA	GG	GA	GG	CT	CT	TA	GG	CT	CC
25	274	якут	Ж	19,00	150	50	25,71	1,45	НД	НД	НД	7,88	8,497	AA	TT	CT	GA	CT	AA	CC	НД	AA	GG	AA	GA	GA	GT	CT	CC	AA	GG	CT	CT
26	276	якут	Ж	19,00	160	59	25,71	1,63	НД	НД	НД	12,2	8,381	GA	GT	CT	GA	CC	GG	CG	НД	AA	GG	AA	GG	GG	GG	TT	CT	TA	GA	TT	CC
27	277	якут	Ж	18,00	170	62	21,45	1,71	НД	НД	НД	10,8	7,63	AA	GT	CC	GG	CT	GA	CC	НД	AA	GG	GA	GG	GG	GG	TT	CC	AA	GG	TT	CC
28	292	якут	Ж	19,00	157	47	25,71	1,43	НД	НД	НД	4,71	7,048	GA	TT	CT	GA	CT	GA	CG	НД	AA	GG	GA	GG	GA	GG	TT	CT	TA	GA	CT	CT
29	294	якут	Ж	24,00	165	52	25,71	1,54	НД	НД	НД	32,3	10,4	GA	GT	CT	GA	CC	GG	CC	НД	TA	GG	GA	GA	AA	GG	CT	CT	TA	GG	TT	TT
30	296	якут	Ж	18,00	161	60	25,71	1,64	НД	НД	НД	10,8	7,937	GA	GG	CT	GA	CT	AA	CC	НД	AA	GG	AA	GG	GA	GG	TT	CT	AA	GG	CT	CT
31	297	якут	Ж	18,00	160	56	25,71	1,58	НД	НД	НД	11	8,108	AA	TT	CT	GA	CT	GA	CC	НД	TA	GA	GG	GA	AA	GT	TT	CC	TA	GG	TT	TT
32	299	якут	Ж	19,00	168	55	25,71	1,60	НД	НД	НД	12,3	7,64	GA	GT	CC	GG	CT	GA	CC	НД	AA	GA	GA	GG	GA	GG	CT	CT	AA	GG	TT	CC
33	300	якут	Ж	21,00	164	60	25,71	1,66	НД	НД	НД	40,1	9,53	AA	TT	CT	GA	CT	GA	GG	НД	AA	GG	AA	GA	AA	GG	TT	CC	AA	GG	CC	CC
34	302	якут	Ж	20,00	164	52	25,71	1,53	НД	НД	НД	19,5	7,63	GA	GG	CT	GA	CC	GA	CG	НД	AA	GG	AA	GG	GA	GG	CT	CT	AA	GG	TT	CC
35	303	якут	Ж	19,00	170	60	25,71	1,68	НД	НД	НД	21,3	7,689	GG	GG	TT	AA	TT	AA	CC	НД	TA	GA	GA	GG	AA	GG	CT	CT	TA	GG	CT	CC
36	307	якут	Ж	19,00	160	59	25,71	1,63	НД	НД	НД	13,8	6,35	GA	GT	TT	AA	CT	AA	CG	НД	AA	GA	GA	GA	AA	GG	TT	CT	AA	GG	TT	CC
37	308	якут	Ж	19,00	171	57	25,71	1,64	НД	НД	НД	22,5	7,048	GA	GG	TT	AA	CT	GA	CG	НД	AA	GG	GA	GG	AA	TT	CC	CC	AA	GG	TT	TT
38	312	якут	Ж	19,00	155	55	25,71	1,55	НД	НД	НД	14,3	8,212	GA	TT	TT	AA	TT	AA	GG	НД	AA	GG	AA	GG	GA	GT	CT	CC	TA	GG	CT	TT
39	315	якут	Ж	20,00	167	58	25,71	1,64	НД	НД	НД	0,87	5,9	GA	GT	CC	GG	TT	AA	CG	НД	AA	GA	GA	GG	GA	GG	TT	CT	AA	GG	TT	CT
40	318	якут	Ж	23,00	152	55	25,71	1,53	НД	НД	НД	2,3	6,03	GA	GG	CT	GA	CC	GG	CG	НД	TA	GG	GA	GG	GA	GT	CT	CT	TA	GA	TT	CT
41	336	якут	Ж	19,00	164	54	25,71	1,57	НД	НД	НД	20,6	7,449	GA	GT	CT	GA	CT	GA	CG	НД	AA	GG	AA	GA	AA	TT	TT	TT	TA	GG	TT	CC
42	340	якут	Ж	21,00	155	50	25,71	1,47	НД	НД	НД	21,2	11,1	AA	TT	CT	GA	CC	GG	CC	НД	AA	GG	AA	GA	GA	GT	CT	CT	AA	GG	CC	CC
43	342	якут	Ж	20,00	157	50	25,71	1,48	НД	НД	НД	12,6	5,52	GA	GT	TT	AA	CC	GA	CG	НД	TA	GA	GA	GG	GA	GG	TT	CT	TT	GA	TT	CC
44	343	якут	Ж	20,00	154	51	25,71	1,48	НД	НД	НД	47,9	4,18	AA	TT	TT	AA	CT	AA	CG	НД	TA	GG	AA	GG	GA	GT	TT	CT	TA	GA	TT	CC
45	352	якут	Ж	19,00	158	57	25,71	1,59	НД	НД	НД	14,5	11,3	AA	GT	CT	GA	TT	AA	CC	НД	TA	GG	AA	GG	GA	GT	CT	CC	TT	GG	CT	CT
46	353	якут	Ж	19,00	160	48	25,71	1,46	НД	НД	НД	21,2	7,222	AA	TT	TT	AA	TT	AA	GG	НД	AA	GA	GA	GG	GA	GG	TT	CC	AA	GG	CT	CC
47	361	якут	Ж	18,00	160	58	25,71	1,61	НД	НД	НД	17,8	7,61	GA	GT	TT	AA	TT	AA	CG	НД	AA	GG	AA	GG	AA	GT	TT	TT	TT	GG	TT	CT
48	367	якут	Ж	19,00	150	47	25,71	1,40	НД	НД	НД	37,2	7,091	GA	GG	TT	AA	CT	GA	CC	НД	AA	GG	AA	GG	GA	GG	CT	CC	AA	GG	TT	CC
49	369	якут	Ж	19,00	160	53	25,71	1,53	НД	НД	НД	13,3	9,123	GA	GT	CC	GG	CC	GG	CG	НД	AA	GG	AA	GA	GA	GG	TT	CC	TA	GG	CT	CT

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
50	376	якут	Ж	19,00	160	55	25,71	1,57	НД	НД	НД	29	10,74	AA	TT	CT	GA	CT	GA	CG	НД	AA	AA	GG	GA	GG	GG	TT	CT	AA	GA	TT	CC
51	378	якут	Ж	18,00	155	50	20,81	1,47	НД	НД	НД	46	6,93	GA	TT	CC	GG	TT	AA	GG	НД	AA	GG	AA	GG	AA	GT	TT	CT	TA	GG	TT	CC
52	387	якут	Ж	18,00	169	56	25,71	1,62	НД	НД	НД	15,1	6,384	AA	TT	CT	GA	CT	AA	CG	НД	TA	GG	AA	GA	AA	GT	CT	TT	TA	GG	CT	CC
53	603	якут	Ж	19,00	162	53	25,71	1,54	НД	НД	НД	11,3	7,449	AA	GT	CT	GA	TT	AA	CC	НД	AA	GG	AA	GA	AA	GT	TT	CT	TA	GA	TT	CT
54	605	якут	Ж	19,00	153	50	25,71	1,46	НД	НД	НД	10,7	6,245	GA	GT	CT	GA	CC	GA	CG	НД	AA	GA	GG	GA	GG	GG	TT	CT	AA	GA	TT	CC
55	607	якут	Ж	19,00	160	61	25,71	1,66	НД	НД	НД	7,86	7,178	GG	GG	CT	GA	CT	GA	CG	НД	AA	GG	AA	GG	GA	GT	TT	CC	TA	GG	CT	CC
56	611	якут	Ж	19,00	160	59	25,71	1,63	НД	НД	НД	6,44	9,258	AA	TT	CT	GA	CC	GG	GG	НД	AA	GG	GA	GG	AA	TT	CT	CT	AA	GA	TT	TT
57	612	якут	Ж	19,00	164	52	25,71	1,53	НД	НД	НД	26,3	7,739	GG	GG	CC	GG	TT	AA	CG	НД	TA	GG	GA	GG	GA	GT	TT	CT	AA	GG	TT	CC
58	613	якут	Ж	19,00	161	63	25,71	1,69	НД	НД	НД	7,42	8,8	GA	GG	CT	GA	CC	GG	CC	НД	AA	GG	AA	GG	GA	GG	CT	CT	TT	GG	TT	CT
59	614	якут	Ж	19,00	151	56	25,71	1,54	НД	НД	НД	15,8	5,615	GA	GT	CT	GA	CC	GA	GG	НД	TA	GG	GA	GG	AA	GT	CT	CC	TA	GG	TT	CC
60	617	якут	Ж	18,00	160	56	25,71	1,58	НД	НД	НД	9,93	8,542	GG	GG	CT	GA	TT	AA	GG	НД	TA	GA	GA	GG	AA	GT	TT	CC	TA	GA	TT	CC
61	619	якут	Ж	19,00	165	56	25,71	1,60	НД	НД	НД	12,2	7,891	GA	GG	CT	GA	CT	GA	CC	НД	AA	GA	GA	GG	GA	GT	TT	TT	TA	GG	CT	CT
62	623	якут	Ж	21,00	155	52	25,71	1,50	НД	НД	НД	13,6	9,68	GG	GT	CC	GG	CT	GA	CG	НД	AA	GG	AA	GG	AA	GG	TT	CT	AA	GA	CT	TT
63	624	якут	Ж	18,00	160	60	25,71	1,64	НД	НД	НД	21,6	8,58	AA	GT	CC	GG	CT	GG	CG	НД	AA	GG	GA	GG	AA	GT	CT	CT	TA	GA	CT	CC
64	625	якут	Ж	19,00	160	54	25,71	1,55	НД	НД	НД	9,45	7,222	AA	GT	CT	GA	TT	AA	GG	НД	AA	GA	GA	GG	GG	GG	TT	CC	TT	GG	CT	TT
65	632	якут	Ж	29,00	155	53	25,71	1,52	НД	НД	НД	5,41	7,23	GG	GG	CT	GA	CC	GA	CG	НД	AA	GA	GA	GA	GA	GT	CT	CC	TA	GG	TT	CC
66	635	якут	Ж	19,00	160	55	25,71	1,57	НД	НД	НД	28,4	4,674	AA	GT	CT	GA	CC	GA	CC	НД	TA	GA	AA	GG	AA	GG	TT	CC	AA	GA	TT	CT
67	638	якут	Ж	19,00	172	60	25,71	1,69	НД	НД	НД	36,3	6,458	AA	TT	CC	GG	CC	AA	CG	НД	TA	GG	GA	GA	GA	GG	TT	CC	TT	GG	TT	CT
68	639	якут	Ж	19,00	158	49	25,71	1,46	НД	НД	НД	8,22	6,077	AA	GT	CC	GG	CT	GA	CG	НД	AA	GG	GA	GG	GG	GG	TT	CT	TA	GA	CT	TT
69	640	якут	Ж	19,00	150	56	25,71	1,54	НД	НД	НД	11,7	5,084	GA	GT	CC	GG	CC	GG	CG	НД	AA	GG	AA	AA	AA	GG	TT	CC	TA	GA	TT	CC
70	646	якут	Ж	19,00	163	60	25,71	1,65	НД	НД	НД	18,4	6,458	AA	GT	CC	GG	CT	AA	GG	НД	TT	AA	GG	GG	AA	GT	CT	CT	TA	GG	CT	TT
71	650	якут	Ж	21,00	150	45	25,71	1,37	НД	НД	НД	23,7	9,09	GA	GT	TT	AA	CT	GA	CG	НД	TA	GG	AA	GG	GA	GT	TT	CT	TA	GG	CT	CT
72	652	якут	Ж	22,00	165	58	25,71	1,63	НД	НД	НД	8,63	7,27	GA	GG	CT	GA	CT	GA	CG	НД	AA	GG	AA	GG	GA	GT	CT	CT	TA	GG	CT	CC
73	655	якут	Ж	19,00	155	50	25,71	1,47	НД	НД	НД	13,5	8,556	GA	GG	CT	GA	CT	GA	CG	НД	AA	GA	GA	GG	GG	GG	CC	CC	TA	GA	TT	CT
74	656	якут	Ж	19,00	167	58	25,71	1,64	НД	НД	НД	6,09	11,4	GA	GT	CC	GG	CC	GG	CC	НД	AA	GA	GA	GG	GA	GT	CT	CC	TA	GA	CT	CT
75	657	якут	Ж	19,00	164	63	25,71	1,70	НД	НД	НД	16,9	6,044	GG	GT	TT	AA	CT	AA	CG	НД	AA	GG	AA	GG	GA	GG	TT	TT	AA	GG	CT	CC
76	658	якут	Ж	19,00	163	63	25,71	1,70	НД	НД	НД	23,7	5,209	AA	GT	CC	GG	CT	GA	GG	НД	TA	GG	GA	GG	AA	GT	CT	CT	TA	GG	CT	CC

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
77	659	якут	Ж	19,00	161	60	25,71	1,64	НД	НД	НД	22,5	7,178	AA	GT	CT	GA	CT	GA	CG	НД	TA	GA	GG	GG	AA	GT	TT	CT	AA	GG	TT	CT
78	660	якут	Ж	19,00	168	69	25,71	1,80	НД	НД	НД	7,65	7,134	GA	GT	CT	GA	TT	AA	CC	НД	TA	GG	AA	GA	GA	GT	TT	CC	AA	GA	TT	CT
79	664	якут	Ж	19,00	161	59	25,71	1,63	НД	НД	НД	13,6	4,695	GA	GT	CC	GG	CT	GA	CC	НД	AA	GG	AA	AA	AA	GG	CT	CT	AA	GG	TT	CC
80	675	якут	Ж	19,00	165	60	25,71	1,66	НД	НД	НД	7,49	7,357	GG	GG	CT	GA	CT	AA	GG	НД	TA	GG	AA	GA	AA	GT	TT	CC	AA	GG	TT	CT
81	678	якут	Ж	18,00	162	52	25,71	1,53	НД	НД	НД	28	8,812	GA	GT	CT	AA	TT	AA	CG	НД	AA	GG	GG	GA	GA	GT	TT	CC	AA	GG	CC	CT
82	681	якут	Ж	25,00	160	51	25,71	1,50	НД	НД	НД	1,92	8,75	GG	GT	CT	GA	CT	GA	GG	НД	AA	GG	AA	GG	GA	GT	TT	CT	AA	GA	TT	CT
83	682	якут	Ж	23,00	157	48	25,71	1,44	НД	НД	НД	2,31	5,52	AA	TT	TT	AA	CT	GA	CG	НД	TA	AA	GG	GG	GG	GG	TT	CT	TA	AA	TT	CC
84	683	якут	Ж	30,00	165	54	25,71	1,57	НД	НД	НД	11,5	4,75	GA	TT	TT	AA	TT	AA	CC	НД	AA	GG	GA	GG	AA	TT	CC	CC	TA	AA	TT	CC
85	684	якут	Ж	23,00	165	59	25,71	1,65	НД	НД	НД	4,33	7,63	AA	TT	CT	GA	CC	GA	GG	НД	AA	GG	AA	GG	GA	GT	CC	TT	AA	AA	CT	CC
86	686	якут	Ж	20,00	164	62	25,71	1,69	НД	НД	НД	27,1	8,36	AA	TT	TT	AA	TT	AA	CC	НД	TA	GA	GA	GG	GA	GG	CT	CC	TA	GG	TT	CC
87	687	якут	Ж	19,00	167	58	25,71	1,64	НД	НД	НД	8,27	5,823	GA	TT	TT	AA	CT	AA	CC	НД	AA	GA	AA	GG	GA	GG	TT	CT	TA	GG	CT	CC
88	689	якут	Ж	19,00	158	54	25,71	1,54	НД	НД	НД	10,9	12,97	GG	GG	CC	GG	CC	GG	CG	НД	AA	GG	AA	GG	AA	GG	TT	CC	AA	GA	TT	CT
89	690	якут	Ж	19,00	158	54	25,71	1,54	НД	НД	НД	15,1	5,183	GA	GG	CT	GA	CT	GA	CG	НД	AA	GG	AA	GA	GA	GG	TT	CT	TA	GG	TT	CC
90	692	якут	Ж	20,00	164	53	25,71	1,55	НД	НД	НД	25	8,88	GA	GT	CT	GA	CT	GA	CG	НД	AA	GG	AA	GA	AA	TT	CT	CT	TA	GA	TT	CT
91	695	якут	Ж	19,00	168	59	25,71	1,66	НД	НД	НД	15,1	7,091	GA	GT	CT	GG	CC	GA	GG	НД	TA	GG	GA	GG	AA	GG	TT	CC	TA	GG	CC	CT
92	696	якут	Ж	20,00	167	65	25,71	1,74	НД	НД	НД	11,2	12,1	GA	GT	CC	GG	CT	GA	CC	НД	AA	GG	AA	GG	AA	TT	CT	CC	TA	GG	TT	CT
93	713	якут	Ж	22,00	154	57	25,71	1,57	НД	НД	НД	0,9	7,27	GA	GT	CC	GG	CT	GA	GG	НД	TA	GG	GA	GG	AA	TT	CT	CC	TA	GG	CT	CC
94	715	якут	Ж	19,00	167	55	25,71	1,59	НД	НД	НД	13,3	7,266	GG	GT	TT	AA	CT	AA	CG	НД	AA	GG	AA	GG	GA	GT	CT	TT	AA	GG	CT	CC
95	716	якут	Ж	19,00	160	60	25,71	1,64	НД	НД	НД	16	4,509	GA	GT	CC	GG	CT	GA	GG	НД	AA	AA	GG	GG	GA	TT	CT	CT	TA	GG	CT	CC
96	719	якут	Ж	21,00	153	46	25,71	1,40	НД	НД	НД	1,1	9,085	GG	GG	CT	GA	CT	GA	CG	НД	AA	GG	AA	GG	GA	GG	TT	CT	TT	GA	TT	CC
97	720	якут	Ж	20,00	162	52	25,71	1,53	НД	НД	НД	42	13,2	GG	GT	TT	AA	CT	GA	CC	НД	TA	GG	GA	GG	AA	GT	TT	CT	AA	GG	TT	CC
98	724	якут	Ж	23,00	165	66	25,71	1,75	НД	НД	НД	3,51	5,28	AA	TT	CT	GA	TT	AA	CC	НД	AA	GG	AA	GG	AA	GT	TT	CT	AA	GA	TT	CC
99	725	якут	Ж	24,00	163	50	25,71	1,50	НД	НД	НД	5,06	10,6	AA	TT	CT	GA	CT	AA	CG	НД	TA	AA	GG	GG	AA	GT	TT	CC	TA	GG	CT	CC
100	726	якут	Ж	22,00	163	60	25,71	1,65	НД	НД	НД	2,66	6,46	AA	TT	TT	AA	TT	AA	GG	НД	AA	GG	AA	GG	AA	TT	CT	CT	TA	GA	TT	CT
101	727	якут	Ж	24,00	173	65	25,71	1,77	НД	НД	НД	1,51	6,48	AA	GG	TT	AA	TT	AA	GG	НД	AA	GG	AA	GG	GG	GG	CC	CT	TA	GG	TT	CT
102	728	якут	Ж	28,00	156	52	25,71	1,50	НД	НД	НД	2,48	9,23	AA	TT	CC	GG	CC	GG	CG	НД	TA	GA	GA	GG	GA	GT	CT	CT	AA	GA	TT	TT
103	730	якут	Ж	19,00	171	66	25,71	1,77	НД	НД	НД	14,6	5,338	AA	TT	CT	GA	CC	GA	CG	НД	AA	GG	AA	GA	AA	TT	CC	CT	TT	GG	TT	CC

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
104	732	якут	Ж	19,00	168	60	25,71	1,67	НД	НД	НД	6,97	5,947	GA	GT	CT	GA	CT	GA	CG	НД	TA	GG	AA	GG	GA	GG	CT	CC	TA	GA	CT	CC
105	733	якут	Ж	23,00	157	60	25,71	1,63	НД	НД	НД	1,38	5,39	AA	TT	CC	GA	CT	GA	CG	НД	TA	GG	AA	GG	AA	GT	TT	CT	AA	GA	TT	CC
106	736	якут	Ж	19,00	158	55	25,71	1,56	НД	НД	НД	7,93	4,549	GA	GG	CC	GG	CC	GG	GG	НД	TA	GG	GA	GG	AA	GT	CT	CC	TA	GG	TT	CT
107	738	якут	Ж	24,00	150	42	25,71	1,32	НД	НД	НД	1,9	10,2	GA	GT	CT	GA	CC	GA	CC	НД	AA	AA	GG	GG	GA	GT	TT	CC	TA	GG	TT	TT
108	740	якут	Ж	23,00	161	50	25,71	1,49	НД	НД	НД	2,05	9,76	AA	GT	CC	GG	CT	GA	GG	НД	AA	GG	AA	GG	AA	GG	TT	CC	TA	GG	TT	CC
109	743	якут	Ж	23,00	173	63	25,71	1,74	НД	НД	НД	0,95	8,88	GG	TT	TT	AA	TT	AA	CG	НД	TA	GG	AA	GG	GA	GG	TT	CC	TA	GA	TT	CC
110	745	якут	Ж	21,00	158	50	25,71	1,48	НД	НД	НД	18,4	7,81	GG	GG	CC	AA	CT	GA	GG	НД	AA	GA	GA	GG	GA	GT	TT	CC	TA	GG	TT	CT
111	746	якут	Ж	21,00	166	60	25,71	1,66	НД	НД	НД	1,59	6,77	AA	TT	CT	GA	CT	GA	CC	НД	AA	GA	GA	GG	AA	TT	TT	CT	TA	GG	TT	TT
112	747	якут	Ж	21,00	163	60	25,71	1,65	НД	НД	НД	18,4	7,27	AA	GT	TT	AA	TT	GA	CC	НД	AA	GA	GA	GG	GA	GG	TT	CC	AA	AA	TT	CC
113	749	якут	Ж	21,00	150	48	25,71	1,42	НД	НД	НД	1,19	6,77	GA	GT	CC	GG	CC	GA	GG	НД	TA	GG	AA	GG	GA	GT	CT	CT	AA	GG	CT	TT
114	753	якут	Ж	21,00	159	48	25,71	1,45	НД	НД	НД	3,34	7,45	AA	TT	CT	GA	CC	GG	CG	НД	AA	GG	AA	AA	AA	TT	TT	CT	AA	AA	CT	CT
115	758	якут	Ж	20,00	152	43	25,71	1,34	НД	НД	НД	22,9	10,8	GA	TT	CT	GA	CT	AA	CG	НД	TA	GG	AA	GG	GA	GT	TT	CT	TA	GG	TT	CT
116	759	якут	Ж	19,00	148	45	25,71	1,36	НД	НД	НД	10,6	6,46	AA	TT	TT	AA	CC	GA	CC	НД	AA	GG	GA	GA	GA	GG	TT	TT	TA	GA	CT	CT
117	761	якут	Ж	21,00	166	55	25,71	1,59	НД	НД	НД	1,9	7,1	GG	GG	CT	AA	TT	AA	CG	НД	AA	GG	GA	GG	AA	GT	TT	CT	AA	AA	TT	CC
118	763	якут	Ж	22,00	155	54	25,71	1,53	НД	НД	НД	5,61	7,1	AA	TT	CC	GG	TT	AA	CG	НД	TA	GA	GA	GA	GA	GG	TT	CC	TT	GG	TT	CC
119	765	якут	Ж	20,00	158	48	25,71	1,45	НД	НД	НД	11,7	7,99	GG	GT	TT	GA	TT	AA	CG	НД	TA	GG	GA	GG	AA	GT	CT	CC	AA	GG	CT	CC
120	767	якут	Ж	20,00	160	51	25,71	1,50	НД	НД	НД	12,3	12,2	GG	GG	TT	AA	CC	AA	CG	НД	TA	GG	AA	GA	GA	GT	TT	CC	AA	GA	CC	CT
121	768	якут	Ж	20,00	157	48	25,71	1,44	НД	НД	НД	6	9,16	GA	GT	TT	AA	TT	AA	CG	НД	AA	GG	AA	GG	AA	GT	CT	CT	TA	GG	TT	CT
122	769	якут	Ж	20,00	150	48	25,71	1,42	НД	НД	НД	25	8,61	AA	TT	CC	GG	CT	GA	CC	НД	TA	GA	GA	GG	AA	GG	CT	CC	AA	GA	CT	TT
123	773	якут	Ж	21,00	162	51	25,71	1,51	НД	НД	НД	2,92	8,42	AA	TT	CT	GA	CT	GA	CG	НД	TA	AA	GG	GA	GA	GT	TT	CC	AA	GG	TT	CC
124	774	якут	Ж	22,00	156	60	25,71	1,62	НД	НД	НД	3,6	6,77	GA	GT	CT	GA	TT	AA	CG	НД	AA	GG	GA	GG	GA	GG	TT	CC	AA	GA	TT	TT
125	233	якут	Ж	18,00	168	48	25,71	1,48	НД	НД	НД	28,1	9,933	GA	GT	CT	GG	TT	AA	CC	НД	AA	GG	AA	GG	GA	GG	CT	CC	TA	GG	TT	CT
126	240	якут	Ж	19,00	165	45	25,71	1,42	НД	НД	НД	15,9	8,01	GA	GT	CT	GA	TT	AA	CG	НД	AA	GG	AA	GA	AA	TT	TT	CT	AA	GA	CT	CC
127	242	якут	Ж	19,00	157	43	25,71	1,36	НД	НД	НД	32,7	7,63	GA	GG	CC	GG	CT	GA	CG	НД	TA	GG	AA	GG	AA	GG	TT	CC	TA	GG	TT	CC
128	245	якут	М	19,00	173	52	25,71	1,57	2,61	7,29	17,10	7,57	7,81	GA	TT	CT	GA	CT	AA	GG	C	AA	GG	AA	GG	AA	TT	CT	CT	AA	GG	TT	CC
129	259	якут	М	18,00	165	49	25,71	1,49	2,66	5,96	16,60	8,53	8,734	GA	GT	TT	AA	TT	AA	CC	T	TA	AA	GG	GG	GA	GG	TT	CC	AA	GG	CT	CT
130	260	якут	М	18,00	170	47	25,71	1,47	1,09	5,21	17,00	11,9	7,579	GA	GT	TT	AA	CT	AA	GG	T	TT	GA	GA	GA	GA	GT	TT	CC	TA	GG	TT	CC

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
131	266	якут	Ж	18,00	156	45	25,71	1,39	НД	НД	НД	15,8	6,584	AA	TT	TT	AA	TT	AA	CC	НД	AA	GA	GA	GA	GA	GT	CT	CT	TA	GG	TT	CT
132	267	якут	Ж	19,00	157	44	25,71	1,38	НД	НД	НД	6,54	8,21	GA	GT	CT	GA	TT	AA	CG	НД	AA	GA	GA	GG	GA	GG	TT	CT	AA	GG	TT	TT
133	269	якут	Ж	19,00	151	37	25,71	1,24	НД	НД	НД	6,12	8,21	GA	GT	CT	GA	TT	AA	CG	НД	AA	GG	AA	GA	AA	GT	TT	CC	TA	GA	TT	CT
134	310	якут	Ж	18,00	160	47	25,71	1,44	НД	НД	НД	21,1	6,169	GA	GT	CT	GG	TT	AA	CG	НД	AA	GG	AA	GG	GG	GG	CT	CC	TA	GG	TT	CC
135	313	якут	Ж	19,00	165	48	25,71	1,47	НД	НД	НД	11,3	7,1	AA	GT	CT	GA	CT	GA	GG	НД	AA	GG	AA	GG	GA	GT	TT	CT	AA	GG	TT	CT
136	321	якут	Ж	23,00	156	41	25,71	1,32	НД	НД	НД	1,95	8,95	GG	GT	TT	AA	CT	GA	CG	НД	TA	GG	GA	AA	AA	GT	CT	CC	AA	GG	CT	TT
137	339	якут	Ж	18,00	167	49	25,71	1,50	НД	НД	НД	13,2	7,674	AA	GT	TT	AA	CT	GA	CC	НД	AA	GA	AA	GG	GA	GG	TT	TT	AA	GA	TT	CC
138	351	якут	Ж	18,00	171	54	25,71	1,59	НД	НД	НД	19,3	8,63	GA	GT	CC	GG	CT	GA	CC	НД	AA	GA	GA	GG	GG	GG	TT	TT	TA	GG	TT	CT
139	364	якут	М	18,00	174	55	25,71	1,62	2,69	7,56	14,50	14,1	6,36	GA	TT	CT	GG	CC	GA	CC	T	TA	GA	GA	GG	AA	TT	CT	CC	TA	GA	TT	CC
140	379	якут	Ж	18,00	162	47	25,71	1,45	НД	НД	НД	7,29	8,285	GA	GT	CC	GG	CC	GG	CG	НД	TA	GG	AA	GG	AA	TT	CT	CT	TT	GA	CT	TT
141	382	якут	М	18,00	170	52	25,71	1,56	3,47	6,15	15,20	10,2	5,522	AA	TT	TT	AA	CT	AA	CG	C	AA	GG	AA	GA	GA	GT	TT	CT	AA	GA	CT	CC
142	395	якут	Ж	18,00	163	48	25,71	1,47	НД	НД	НД	11,5	8,58	GA	GT	CC	GG	CT	GA	GG	НД	TT	GG	AA	GG	GA	GG	CT	CC	TA	GA	TT	CT
143	410	якут	Ж	19,00	157	42	25,71	1,34	НД	НД	НД	13,2	6,77	GA	GT	CT	GA	CT	GA	CG	НД	AA	GG	AA	GG	GA	GG	TT	CC	TA	GG	CT	CT
144	413	якут	Ж	18,00	158	45	25,71	1,40	НД	НД	НД	20,3	8,394	AA	TT	TT	AA	TT	AA	CG	НД	AA	GG	AA	GG	AA	GG	TT	TT	TA	GG	CT	CC
145	417	якут	Ж	18,00	155	42	25,71	1,34	НД	НД	НД	11,8	6,714	GA	GG	TT	AA	CT	AA	CC	НД	AA	GA	GA	GG	GG	GG	CC	CT	AA	GG	TT	CT
146	604	якут	М	19,00	160	44	25,71	1,39	1,32	5,46	12,80	14,3	7,27	AA	TT	CT	GA	CT	GA	CG	C	AA	GG	AA	GA	AA	TT	TT	CT	TT	GA	TT	CC
147	620	якут	Ж	18,00	156	45	25,71	1,39	НД	НД	НД	21,1	7,156	GA	GG	CC	GG	CC	AA	CC	НД	AA	GA	GG	GA	GA	GT	TT	CT	TA	GG	TT	CT
148	621	якут	М	20,00	177	49	25,71	1,53	1,28	6,73	16,40	62,1	10,4	AA	TT	CC	GG	CT	AA	CG	T	TA	GG	AA	GG	GG	GG	TT	CC	TA	GA	CT	TT
149	629	якут	М	20,00	162	48	25,71	1,46	1,13	6,14	12,40	55,6	8,42	AA	TT	CC	GG	CT	GA	CC	T	TA	GG	GA	GG	GG	GG	TT	TT	TA	GG	TT	CT
150	630	якут	М	19,00	176	51	25,71	1,56	0,83	6,28	11,30	10	5,52	GA	GT	CC	GG	CC	GG	CG	C	AA	GA	GA	GG	GA	GG	TT	CT	TA	GG	TT	CT
151	644	якут	М	19,00	170	53	25,71	1,57	2,62	5,71	14,20	8,53	6,61	GA	GT	TT	GA	TT	AA	GG	T	AA	GG	AA	GG	AA	GT	CT	CT	AA	GG	CT	CC
152	648	якут	Ж	19,00	155	38	25,71	1,27	НД	НД	НД	11,8	8,42	AA	TT	CT	GA	CT	AA	GG	НД	TT	GA	GA	GA	GA	GT	TT	CT	TA	GA	TT	CC
153	653	якут	Ж	19,00	160	47	25,71	1,44	НД	НД	НД	6,06	8,42	GA	GT	CT	GA	CC	GG	CC	НД	AA	GA	GA	GG	GA	GT	CT	CT	AA	GG	TT	CT
154	661	якут	Ж	19,00	162	44	25,71	1,40	НД	НД	НД	9,5	6,93	AA	TT	TT	AA	TT	AA	CG	НД	AA	GA	GA	GG	GA	GG	CT	CT	AA	GG	TT	CC
155	729	якут	Ж	18,00	160	43	25,71	1,37	НД	НД	НД	9,54	9,347	GA	GG	CC	GG	CT	GA	CG	НД	AA	GG	AA	GG	GA	TT	TT	CT	AA	GG	CC	CC
156	735	якут	Ж	19,00	163	45	25,71	1,42	НД	НД	НД	6,57	5,9	AA	TT	TT	AA	CT	AA	GG	НД	AA	GA	GA	GG	GA	GT	CT	CT	TA	GG	TT	CC
157	742	якут	Ж	22,00	164	47	25,71	1,45	НД	НД	НД	1,15	7,45	AA	TT	TT	AA	CC	GA	CG	НД	AA	GA	GG	GG	GA	GT	TT	CC	TT	GG	TT	TT

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
158	751	якут	Ж	21,00	152	40	25,71	1,29	НД	НД	НД	0,9	8,01	AA	GT	CC	GG	CT	GA	CC	НД	AA	GA	GA	GA	AA	TT	TT	CC	AA	GG	CT	CC
159	752	якут	М	20,00	177	55	25,71	1,63	2,01	6,97	14,10	20,7	8,68	GA	GT	TT	AA	TT	AA	CC	T	TA	GG	AA	GA	GA	GT	TT	CT	TT	GA	CT	CC
160	756	якут	Ж	22,00	166	48	25,71	1,48	НД	НД	НД	1,56	7,27	AA	TT	TT	AA	TT	AA	CG	НД	AA	GG	AA	GA	GG	GG	GG	TT	CC	AA	GG	CT	TT
161	213	якут	Ж	18,00	176	110	25,71	2,36	НД	НД	НД	15,4	9,053	GA	GT	TT	AA	CT	AA	GG	НД	TA	GG	AA	GG	AA	GT	TT	CC	TA	GA	CT	CC
162	285	якут	Ж	20,00	157	67	25,71	1,73	НД	НД	НД	43,2	9,61	AA	TT	CT	GA	CT	AA	GG	НД	AA	GG	AA	GG	GA	GG	CT	CT	TT	GG	TT	CT
163	286	якут	М	24,00	172	84	25,71	2,02	1,93	6,43	14,80	2,54	7,49	AA	TT	TT	AA	CC	GA	GG	C	AA	GG	GA	GA	GA	GG	CT	CC	AA	GA	TT	CT
164	290	якут	Ж	20,00	164	80	25,71	1,93	НД	НД	НД	6,16	8,05	AA	TT	CC	GG	CT	GA	CG	НД	TA	GG	AA	GG	AA	GT	TT	CC	AA	GG	CT	CC
165	293	якут	М	19,00	175	90	25,71	2,11	1,75	7,51	15,60	6,53	7,63	GA	TT	CT	GA	TT	AA	CC	T	TT	GG	AA	GG	GA	GT	TT	CC	TA	GG	TT	TT
166	295	якут	Ж	23,00	160	64	25,71	1,70	НД	НД	НД	13,8	8,68	AA	GT	TT	AA	TT	AA	CG	НД	AA	GG	AA	GA	AA	GT	TT	CT	AA	GG	TT	CT
167	298	якут	М	20,00	166	70	25,71	1,81	1,14	5,85	16,60	12	6,31	GA	GT	CT	GA	CC	GA	CC	T	AA	GA	GG	GG	GA	GT	TT	CC	TA	GG	CT	CC
168	331	якут	М	21,00	165	69	25,71	1,79	2,56	5,40	11,20	0,84	8,21	GA	TT	CT	GA	CT	AA	CC	T	AA	GG	GA	GA	AA	GT	TT	CC	TA	GG	TT	CC
169	334	якут	М	23,00	173	80	25,71	1,98	НД	НД	НД	4,13	8,05	GG	GT	CT	GA	CT	GA	CG	T	TA	GG	GA	GA	GA	GG	TT	CC	TA	GG	TT	CC
170	347	якут	Ж	19,00	161	70	25,71	1,79	НД	НД	НД	3,62	5,64	GA	TT	CT	GA	TT	AA	CC	НД	TA	GA	GA	GG	AA	GT	CT	CC	TT	GG	CT	CC
171	349	якут	М	19,00	171	79	25,71	1,95	1,60	6,55	15,60	7,42	6,4	AA	GT	TT	AA	TT	AA	CC	T	AA	GG	AA	GG	GA	GT	CT	TT	AA	GG	TT	CT
172	362	якут	М	21,00	175	80	25,71	1,98	2,70	6,00	14,30	0,84	7,27	GA	GT	CT	GA	CT	AA	CC	T	AA	GG	AA	GG	GA	GT	TT	CC	TA	GG	TT	CT
173	363	якут	М	21,00	187	89	25,71	2,16	1,12	5,51	13,00	2,97	7,45	GA	GG	CC	GG	TT	AA	CC	C	AA	GA	GA	GA	GA	GT	CT	CC	TA	GG	CC	CC
174	375	якут	Ж	18,00	165	70	25,71	1,80	НД	НД	НД	17	6,239	GG	GT	TT	AA	CC	GA	GG	НД	TA	GA	GA	GG	GG	GG	CT	CT	AA	GG	CT	CT
175	392	якут	Ж	18,00	170	75	25,71	1,89	НД	НД	НД	18,8	6,508	GA	GT	CT	GG	CT	GA	CG	НД	TA	GG	AA	GG	GA	GT	CT	CT	AA	GG	CC	CT
176	398	якут	Ж	21,00	164	68	25,71	1,77	НД	НД	НД	1,21	6,03	AA	TT	CC	GG	CT	GA	CG	НД	TA	GG	GA	GG	GA	GT	TT	CT	TA	AA	TT	CT
177	419	якут	М	19,00	173	80	25,71	1,98	3,64	6,53	12,10	9,54	1,1	AA	GT	CT	GA	TT	AA	GG	C	AA	GG	GA	GG	GA	GT	TT	CT	AA	GA	TT	CT
178	622	якут	Ж	19,00	157	65	25,71	1,70	НД	НД	НД	5,02	9,84	AA	TT	CT	GG	TT	AA	GG	НД	TT	GG	AA	GG	GA	GT	TT	CT	AA	GG	TT	CT
179	627	якут	М	19,00	185	100	25,71	2,29	1,65	7,23	15,80	15,4	8,61	GA	TT	CT	GG	CT	GA	CC	T	AA	GG	AA	GG	GG	TT	TT	CC	TA	GG	CT	CC
180	633	якут	Ж	19,00	160	67	25,71	1,74	НД	НД	НД	8,61	10,2	AA	TT	CT	GA	CT	AA	GG	НД	AA	GG	AA	GG	GA	GT	TT	CC	AA	GG	CT	CT
181	641	якут	М	19,00	183	84	25,71	2,07	2,44	6,91	12,50	14,1	10	GG	GT	CC	GG	CC	GG	CC	T	AA	GG	AA	GG	AA	GT	CT	TT	AA	GG	CT	CC
182	649	якут	М	20,00	173	78	25,71	1,95	3,69	6,08	14,60	17,9	5,64	AA	TT	CT	GA	TT	AA	CG	T	AA	GG	AA	GG	GA	GG	CT	CC	AA	GA	TT	CT
183	693	якут	М	20,00	173	76	25,71	1,92	1,94	5,16	14,10	34,1	4,54	AA	TT	CT	GA	CT	GA	GG	T	AA	GA	GA	GG	AA	TT	TT	CT	TA	GG	TT	TT
184	722	якут	Ж	23,00	160	66	25,71	1,73	НД	НД	НД	10,6	8,48	GG	TT	CT	GA	CT	GA	CC	НД	AA	GG	GA	GA	GA	GG	CT	CT	AA	GG	TT	CT

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
185	739	якут	Ж	24,00	160	75	25,71	1,85	НД	НД	НД	6,43	7,94	GG	GG	TT	AA	TT	AA	CG	НД	AA	GG	AA	GG	GG	GG	CC	TT	AA	GA	TT	CC
186	741	якут	Ж	23,00	163	67	25,71	1,75	НД	НД	НД	4,2	7,49	AA	GT	CC	GG	CC	GG	CC	НД	AA	GA	GA	GA	GG	GG	CT	CC	TT	GG	CT	CT
187	754	якут	Ж	20,00	160	75	25,71	1,85	НД	НД	НД	3	6,17	GA	GT	CT	GA	CT	AA	CG	НД	AA	GG	AA	GG	AA	GG	TT	CC	TT	GG	CT	CT
188	764	якут	Ж	20,00	160	66	25,71	1,73	НД	НД	НД	46,5	9,92	GA	TT	CT	GG	CT	GA	CG	НД	AA	GG	AA	AA	GA	GT	TT	CT	TT	GG	CT	CT
189	766	якут	Ж	25,00	158	79	25,71	1,89	НД	НД	НД	1,36	7,44	GA	TT	CT	GA	TT	AA	CG	НД	TA	GG	AA	GG	AA	TT	CT	CC	TA	GG	CT	CC
190	201	якут	Ж	18,00	168	55	25,71	1,60	НД	НД	НД	6,95	7,516	GG	GT	CT	GG	CC	GG	CG	НД	AA	GA	GA	GG	AA	GT	TT	CT	AA	GA	TT	CC
191	204	якут	Ж	18,00	167	62	25,71	1,70	НД	НД	НД	12,9	6,287	GG	GG	CC	GG	CT	GA	CG	НД	AA	GA	GA	GG	GA	GT	TT	CC	TA	GG	CT	CT
192	206	якут	Ж	19,00	155	51	25,71	1,48	НД	НД	НД	5,43	15,4	GA	GT	CT	GA	TT	AA	CC	НД	TA	GG	AA	GG	GA	GT	CT	CT	AA	GG	CT	TT
193	207	якут	Ж	18,00	165	65	25,71	1,73	НД	НД	НД	17,3	6,903	GA	GT	CT	GA	CT	GA	GG	НД	AA	GG	AA	GA	AA	GT	CT	CC	TT	GA	TT	CT
194	210	якут	Ж	18,00	168	61	25,71	1,69	НД	НД	НД	11	5,854	GA	GG	CT	GA	CT	GA	CC	НД	AA	GA	GA	GG	AA	TT	CT	CT	AA	GA	CT	CC
195	216	якут	Ж	19,00	157	55	25,71	1,55	НД	НД	НД	4,47	8,17	AA	TT	CC	GG	CT	GA	CC	НД	AA	GG	GG	GG	GA	GT	TT	CC	TA	GG	CT	CC
196	217	якут	Ж	18,00	165	65	25,71	1,73	НД	НД	НД	23,8	6,821	GA	GT	CT	GA	CT	GA	GG	НД	AA	GA	GG	GG	GG	GG	TT	CT	AA	GG	TT	CT
197	226	якут	Ж	21,00	159	54	25,71	1,55	НД	НД	НД	1,48	6,17	GA	TT	CT	GA	CT	GA	CC	НД	AA	GG	AA	GG	GA	GT	CT	CC	TT	GA	TT	CT
198	227	якут	Ж	19,00	174	75	25,71	1,91	НД	НД	НД	4,7	9,31	GA	GT	CT	GA	TT	AA	CG	НД	AA	GG	GA	GA	GA	GG	TT	CT	AA	GA	TT	CT
199	228	якут	Ж	20,00	164	51	25,71	1,52	НД	НД	НД	18	9,92	GA	GT	CT	GA	CT	GA	GG	НД	AA	GG	AA	GG	GA	GG	TT	TT	TA	GG	CT	CT
200	232	якут	Ж	18,00	158	52	25,71	1,51	НД	НД	НД	26,7	6,714	GA	GT	CT	GA	CC	GA	GG	НД	TA	GG	AA	GG	AA	GT	TT	CT	AA	GG	TT	CC
201	244	якут	Ж	18,00	164	57	25,71	1,61	НД	НД	НД	6,17	7,07	GA	GT	CT	GA	CT	GA	CC	НД	TA	GA	GA	GG	AA	TT	TT	CT	TA	GA	CT	CT
202	249	якут	Ж	18,00	157	55	25,71	1,55	НД	НД	НД	7,93	5,522	GA	GT	CC	GG	CT	GA	CG	НД	AA	GG	GA	GA	GA	GG	TT	CC	TT	GG	CT	CT
203	265	якут	Ж	20,00	159	54	25,71	1,55	НД	НД	НД	31,7	7,39	AA	GG	CT	GG	CT	GA	GG	НД	AA	GA	GA	GG	GA	GT	TT	CT	TA	GG	TT	CC
204	272	якут	Ж	20,00	167	57	25,71	1,62	НД	НД	НД	12,8	10,1	GA	GG	TT	AA	TT	AA	CC	НД	AA	GG	AA	GA	AA	GG	CT	CT	TA	GG	TT	CC
205	279	якут	Ж	18,00	170	68	25,71	1,80	НД	НД	НД	25,4	7,273	GG	GG	TT	AA	TT	AA	CG	НД	AA	GG	AA	GG	AA	GT	CT	CC	AA	GG	TT	CT
206	281	якут	Ж	18,00	157	60	25,71	1,63	НД	НД	НД	4,24	19,86	GA	GT	TT	AA	TT	AA	CG	НД	AA	GG	AA	GA	GA	GT	CT	CT	TT	GA	CT	CT
207	284	якут	Ж	18,00	158	55	25,71	1,56	НД	НД	НД	12,8	6,584	AA	GT	CC	GG	CT	GA	GG	НД	AA	GA	GA	GG	GA	GT	TT	CC	TA	GG	CT	CC
208	287	якут	Ж	18,00	173	74	25,71	1,89	НД	НД	НД	32,9	3,902	AA	GT	CT	GA	TT	GA	CG	НД	AA	GA	GA	GG	GA	GG	TT	TT	TA	GA	CT	CC
209	306	якут	Ж	23,00	168	53	25,71	1,56	НД	НД	НД	5,39	6,57	GA	GT	CT	GA	TT	AA	GG	НД	AA	GG	AA	GG	AA	TT	CT	CC	TT	GG	TT	CC
210	319	якут	М	25,00	173	63	25,71	1,74	НД	НД	НД	8,32	5,19	GA	GT	CT	GA	TT	AA	GG	T	AA	GG	GA	GG	GG	GG	CT	CT	AA	GG	CT	CT
211	323	якут	М	19,00	170	70	25,71	1,83	1,92	6,58	13,70	4,47	6,98	GG	GG	CT	GA	CC	GA	GG	C	AA	GA	GG	GG	GA	GT	CT	CT	TA	GG	TT	CT

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
212	327	якут	М	19,00	178	63	25,71	1,76	3,03	6,35	14,60	4,25	8,23	GA	GT	TT	AA	TT	AA	GG	C	AA	AA	GG	GA	GA	GG	TT	CC	AA	GG	TT	CC
213	329	якут	М	19,00	173	67	25,71	1,80	2,91	5,90	15,40	19,9	10,5	GA	GT	TT	AA	TT	AA	CG	C	TA	GG	GA	GG	AA	GT	CT	CT	AA	GG	TT	TT
214	330	якут	М	19,00	179	72	25,71	1,89	2,09	5,53	15,80	19,2	9,84	AA	TT	CT	GA	TT	AA	GG	T	AA	GA	GA	GA	GA	GG	CT	CC	AA	GA	TT	CC
215	333	якут	М	20,00	172	67	25,71	1,79	1,96	6,91	12,10	22	9,61	AA	TT	TT	AA	TT	AA	CG	C	TA	GG	AA	GA	AA	GT	CC	CC	AA	GG	TT	CC
216	335	якут	М	22,00	167	62	25,71	1,70	2,28	7,26	11,40	1,38	7,81	GG	GT	CT	GA	CT	GA	CG	T	AA	GG	AA	GG	GA	GG	TT	CC	AA	GA	TT	TT
217	337	якут	М	22,00	173	73	25,71	1,88	1,90	6,19	12,00	2,99	7,45	GA	GT	CC	GG	CC	GA	GG	T	AA	GG	AA	GG	GA	GG	TT	CT	TA	GA	TT	TT
218	338	якут	М	21,00	176	60	25,71	1,70	1,58	6,79	16,60	2,19	7,63	AA	TT	CT	GG	CC	GG	GG	T	TA	GG	AA	GG	GA	GG	TT	CC	TA	GG	TT	CC
219	344	якут	М	22,00	180	65	25,71	1,79	2,00	7,45	15,80	7,55	5,9	GA	GT	CC	GG	CT	GA	CC	T	AA	GG	AA	GG	AA	TT	TT	CC	AA	GG	TT	CT
220	346	якут	М	18,00	182	66	25,71	1,82	3,34	5,81	16,10	15,3	5,366	AA	TT	CT	GA	CT	AA	CG	T	TA	GG	GA	GG	GA	GT	TT	TT	AA	GA	CT	CC
221	348	якут	М	23,00	171	68	25,71	1,80	1,96	6,46	17,20	1,46	8,61	GA	GT	TT	AA	TT	AA	CG	T	TT	GG	AA	GG	GA	GT	CC	CC	TT	GG	TT	CC
222	350	якут	М	18,00	176	60	25,71	1,70	2,65	7,67	14,70	9,06	7,579	AA	GT	TT	AA	TT	AA	CG	T	TA	GG	AA	GG	GA	GG	TT	CC	TA	GG	TT	CC
223	354	якут	М	19,00	166	54	25,71	1,57	1,53	5,66	12,10	18,5	9,61	GA	GT	CT	GA	CC	GG	GG	T	AA	GG	AA	GA	GA	GT	CT	CT	TA	GA	TT	CC
224	357	якут	М	20,00	171	65	25,71	1,76	2,04	7,76	15,70	26,6	9,53	GA	GT	CT	GA	CC	GG	CC	T	TA	GA	GA	GG	GA	GT	TT	CC	TA	GG	CT	CT
225	359	якут	М	18,00	175	75	25,71	1,92	1,50	7,19	15,60	14,2	6,958	GA	TT	CT	GA	TT	AA	CC	C	AA	GA	GA	GA	GA	GG	CT	CT	AA	GG	TT	CC
226	365	якут	М	19,00	171	55	25,71	1,61	2,09	6,51	15,10	11	7,76	GG	GG	CT	GA	CT	AA	GG	T	AA	GG	AA	GA	AA	GT	TT	CC	TA	GA	TT	CT
227	368	якут	М	20,00	175	69	25,71	1,83	2,01	7,33	15,20	9,6	7,6	AA	GT	CT	GA	TT	AA	CC	C	AA	GA	GG	GA	GA	GT	TT	CT	TT	GG	CC	CT
228	370	якут	М	22,00	174	58	25,71	1,67	1,29	5,40	15,30	1,05	5,39	AA	TT	CC	GG	CT	GG	GG	T	AA	GA	GA	GA	AA	GG	CT	CC	AA	GA	TT	TT
229	374	якут	М	19,00	180	70	25,71	1,87	1,14	7,96	17,20	7,01	9,53	GA	GT	CT	GA	TT	AA	CG	T	AA	GG	AA	GG	AA	GG	CT	TT	AA	GG	CT	CT
230	380	якут	М	18,00	175	72	25,71	1,87	1,27	6,79	16,40	7,24	9,468	GA	GT	CC	GG	CC	GA	CG	C	AA	GG	GA	GA	GA	GG	CT	CT	TA	GG	TT	CT
231	381	якут	М	20,00	175	60	25,71	1,70	1,89	7,37	15,40	23,2	10,7	AA	TT	CT	GA	CC	GG	CG	T	AA	GG	AA	GG	AA	GT	TT	TT	TA	GA	CT	CC
232	383	якут	М	23,00	170	68	25,71	1,80	1,03	6,47	16,40	1,35	9,68	AA	TT	TT	AA	TT	AA	GG	T	AA	GA	GA	GG	GA	GT	TT	CT	AA	GG	CT	CT
233	384	якут	М	22,00	165	65	25,71	1,73	1,62	7,54	15,20	1,56	7,27	GA	GT	CC	GG	CT	GA	GG	T	TA	GA	GA	GA	GA	GT	TT	CC	AA	GG	TT	CC
234	386	якут	М	21,00	163	61	25,71	1,67	1,99	6,41	15,60	18,6	6,93	AA	TT	TT	AA	TT	AA	GG	T	TA	GG	GA	GG	GA	GT	CT	CT	AA	GA	CT	CC
235	389	якут	М	21,00	170	68	25,71	1,80	3,43	5,42	12,90	1,62	7,45	AA	TT	CT	GA	CT	GA	CG	T	TA	GA	GA	GG	AA	GT	TT	CT	AA	GG	CT	CT
236	390	якут	М	22,00	182	81	25,71	2,03	2,90	5,39	16,60	12,1	7,1	GA	GT	CT	GA	CT	GA	CG	T	AA	GG	GA	GG	GA	GG	GG	CT	CC	TA	GG	CT	CC
237	391	якут	М	21,00	184	84	25,71	2,08	2,43	5,98	12,30	3,98	8,42	GG	GG	CT	GA	CT	GA	GG	T	AA	GG	AA	GG	GA	GT	TT	CC	TA	GA	TT	CT
238	393	якут	М	20,00	170	69	25,71	1,81	2,12	5,71	13,60	19,5	6,27	GA	GT	CT	GA	TT	AA	CC	C	TA	GG	AA	GG	GA	GG	TT	CT	TA	GG	CT	CT

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
239	394	якут	М	27,00	171	62	25,71	1,71	2,00	6,47	14,60	2,4	14,8	AA	TT	CC	GG	CT	GA	CG	T	AA	GG	AA	GA	GA	GT	TT	CT	TA	GA	TT	CC
240	396	якут	М	19,00	175	68	25,71	1,82	2,30	7,02	15,30	27,6	9,02	GA	GT	CT	GA	CT	GA	GG	C	AA	GG	AA	GG	AA	GT	CT	TT	TA	GG	TT	CT
241	397	якут	М	19,00	167	58	25,71	1,64	1,94	6,13	11,50	3,94	7,94	AA	TT	CT	GG	CT	GA	CG	T	AA	GG	AA	GG	AA	GT	CT	CT	AA	GG	CT	CC
242	399	якут	М	19,00	169	70	25,71	1,82	2,96	7,53	15,40	35	9,84	AA	TT	CT	GA	CT	AA	CC	C	TA	GG	AA	GG	GG	GG	CT	TT	AA	GG	TT	CC
243	400	якут	М	24,00	170	55	25,71	1,60	3,35	5,67	15,80	3,95	9,16	GA	TT	CC	GG	CT	GA	CC	T	AA	GG	GA	GG	AA	GG	TT	CT	AA	GG	TT	CC
244	402	якут	М	22,00	180	68	25,71	1,84	1,91	6,83	14,60	3,72	6,93	GA	GT	TT	AA	CC	GA	CC	C	AA	GG	GA	GA	AA	TT	CT	CC	TA	GG	TT	CC
245	403	якут	М	22,00	178	72	25,71	1,89	2,00	6,15	11,70	13,3	6,31	GA	GT	CT	GA	CT	AA	CG	C	AA	GG	AA	GG	GA	GT	TT	CC	AA	GG	TT	CT
246	404	якут	М	19,00	180	75	25,71	1,94	1,55	5,79	14,90	38,7	6,77	GG	GT	TT	AA	CC	GA	GG	T	TA	GG	AA	GG	AA	GT	TT	CT	TA	GG	CT	TT
247	406	якут	М	19,00	168	58	25,71	1,64	1,15	7,18	13,20	47,5	6,77	GG	GT	TT	AA	TT	AA	GG	T	AA	GG	GA	GG	AA	GG	TT	CT	TA	GG	CC	CT
248	407	якут	М	18,00	172	72	25,71	1,86	2,06	6,39	14,90	17,8	12,03	AA	TT	CT	GA	TT	AA	CG	C	AA	GA	GA	GG	GG	GG	TT	CT	AA	GG	TT	CC
249	408	якут	М	18,00	161	55	25,71	1,57	3,98	6,91	15,80	32,2	14,5	GG	GG	CC	GG	CC	GG	CC	C	TA	GG	GA	GA	GA	GT	TT	CC	TA	GG	CT	CT
250	412	якут	М	18,00	175	67	25,71	1,80	4,07	6,98	14,90	10,1	15,14	GA	GT	CT	GA	TT	AA	GG	T	TA	GA	GA	GA	AA	TT	TT	CC	TT	GG	TT	CC
251	414	якут	М	18,00	175	63	25,71	1,75	2,46	6,35	12,30	31,4	9,701	AA	TT	CT	GA	TT	AA	GG	T	AA	GA	GA	GG	GA	GG	CT	CC	AA	GG	TT	CC
252	416	якут	М	19,00	169	54	25,71	1,58	3,93	6,20	13,20	10,5	6,03	AA	GT	TT	AA	CT	GA	CG	T	TT	GG	AA	GG	AA	GT	CT	CC	AA	GG	TT	CT
253	418	якут	М	18,00	172	58	25,71	1,66	2,05	7,06	15,70	12,5	12,03	GG	GT	CC	GG	CT	AA	CG	T	AA	GG	GA	GA	GG	GG	TT	TT	AA	GG	TT	CC
254	606	якут	М	20,00	170	71	25,71	1,84	1,81	7,26	14,40	37,5	9,02	GG	GG	CT	GA	CC	AA	CG	C	AA	GG	AA	GA	GA	GT	CT	CT	TA	GG	TT	CT
255	608	якут	М	18,00	186	65	25,71	1,82	3,74	5,95	14,60	12,3	10,74	GG	GG	CT	GA	TT	GA	CG	C	TA	GG	AA	GG	AA	GT	CC	CC	TT	GG	CT	TT
256	609	якут	М	19,00	175	75	25,71	1,92	2,48	6,64	14,00	57,4	8,21	AA	GT	CC	GG	CC	GG	CG	C	AA	GG	AA	GG	GA	GG	CT	CT	AA	GG	TT	CC
257	615	якут	М	19,00	172	70	25,71	1,83	1,18	5,53	15,30	62,2	8,21	AA	TT	CT	GA	CC	GA	CG	C	AA	GG	GA	GG	AA	GT	CT	CT	TA	GG	TT	CT
258	618	якут	М	22,00	178	75	25,71	1,93	0,97	6,79	13,90	0,73	4,74	AA	TT	TT	AA	CC	AA	CG	C	AA	GG	GA	GG	AA	GT	TT	CC	AA	GA	TT	CT
259	631	якут	М	25,00	174	68	25,71	1,81	3,71	6,96	13,60	8,97	7,33	AA	TT	TT	AA	CT	AA	GG	T	TA	GG	GA	GA	GA	GT	CT	CT	TA	GG	CT	CT
260	636	якут	М	19,00	188	80	25,71	2,04	1,93	7,40	12,80	21,6	9,08	GA	TT	CC	GG	CT	GA	CG	T	TA	GA	GA	GA	AA	GT	CT	CT	AA	AA	CC	TT
261	637	якут	М	19,00	175	63	25,71	1,75	1,06	6,35	14,00	25,7	7,81	GA	TT	TT	AA	TT	AA	GG	T	AA	GA	GA	GG	AA	GT	CT	CT	AA	GA	CT	CC
262	642	якут	М	18,00	179	65	25,71	1,79	2,21	6,81	13,90	17,7	8,616	AA	TT	CT	GA	CT	GA	CC	T	AA	GG	AA	GG	GA	GG	CT	CT	AA	GG	TT	CT
263	647	якут	М	19,00	182	77	25,71	1,97	3,00	5,18	9,91	3,16	7,81	GG	GG	CC	GG	CT	GA	GG	T	AA	GA	GA	GA	GA	GG	TT	CT	AA	GA	CT	CC
264	651	якут	М	18,00	171	60	25,71	1,68	2,04	5,25	11,80	28,7	13,49	AA	TT	CT	GA	CT	GA	CC	T	AA	GG	AA	GG	GA	GT	CT	CT	TA	GG	CT	CC
265	662	якут	М	18,00	176	75	25,71	1,92	1,15	7,36	15,70	20,9	9,836	GA	GG	TT	AA	CT	GA	CC	T	AA	GG	AA	GG	GA	GT	TT	CT	AA	GG	TT	CC

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
266	663	якут	М	22,00	164	50	25,71	1,50	3,16	6,14	14,00	9,06	5,16	GA	GT	TT	AA	CT	AA	CG	T	TA	GA	GA	GA	GG	GG	CT	CC	AA	GG	TT	CT
267	691	якут	М	18,00	180	66	25,71	1,81	0,80	5,87	15,40	27,7	8,738	GA	TT	CC	GG	CT	AA	CG	T	AA	GG	GA	GA	GA	TT	TT	CC	TA	GG	TT	CT
268	694	якут	М	18,00	165	65	25,71	1,73	1,94	7,49	14,90	31,3	5,365	AA	TT	CT	GA	TT	AA	CC	T	AA	GG	AA	GG	AA	GG	TT	CC	AA	GA	TT	CT
269	712	якут	М	18,00	173	74	25,71	1,89	4,13	6,53	13,60	69,1	5,365	GG	GT	CT	GA	CC	GG	CG	C	TA	GA	GA	GG	GA	GG	TT	CT	TT	GG	CT	CC
270	717	якут	М	20,00	156	50	25,71	1,47	3,25	7,14	13,20	5,13	8,95	AA	TT	CT	GA	TT	GA	CG	T	AA	GG	AA	GA	GA	GG	TT	CT	AA	GG	TT	TT
271	721	якут	М	20,00	160	50	25,71	1,49	2,80	6,83	13,40	57,9	13,1	GA	GT	TT	AA	TT	AA	CG	T	AA	GG	AA	GA	GA	GT	CT	CT	TT	GA	CT	CT
272	737	якут	М	18,00	172	62	25,71	1,72	2,75	6,90	15,30	17,7	6,122	AA	GT	TT	AA	CT	AA	CG	T	AA	GG	AA	GG	GG	GG	TT	CC	AA	GG	CT	CT
273	755	якут	М	22,00	172	67	25,71	1,79	2,59	7,00	11,80	1,36	6,46	AA	TT	CC	GG	CC	GG	CG	C	TA	GA	GA	GG	GA	GG	CC	CT	TA	GA	TT	CT
274	760	якут	М	24,00	175	75	25,71	1,92	2,69	5,42	10,90	1,56	9,61	GG	GG	CT	GA	TT	AA	CG	C	AA	GG	AA	GG	AA	GT	TT	CC	AA	GA	CT	CT
275	762	якут	М	20,00	171	71	25,71	1,84	2,74	6,83	15,90	13,8	8,55	GA	GT	CT	GA	CT	GA	GG	T	TA	GG	AA	GA	AA	GT	TT	CC	TT	GG	TT	CT
276	771	якут	М	23,00	174	62	25,71	1,73	1,71	6,72	18,40	10,8	5,84	AA	GT	TT	AA	CT	AA	CG	T	AA	GG	AA	GG	GA	GG	CT	CT	TA	GG	CT	CT
277	772	якут	М	21,00	172	67	25,71	1,79	0,95	7,77	18,80	3,74	6,77	GA	GT	CT	GA	CC	GG	CG	C	AA	GG	AA	GG	AA	GT	TT	CT	AA	GA	TT	CC
278	775	якут	М	21,00	182	75	25,71	1,95	1,64	7,79	16,40	5,72	7,1	GG	GG	CC	GG	CT	GA	CG	T	TA	GG	GA	AA	GA	GT	CT	CC	TA	GG	TT	CT
279	776	якут	М	19,00	173	70	25,71	1,84	2,81	7,18	16,50	4,08	8,42	AA	TT	CT	GA	CC	GA	CG	C	TT	GA	GA	GG	GA	GG	CT	CC	AA	GG	CT	CT

Примечание: НД – нет данных; М – мужчины; Ж – женщины; ИМТ – индекс массы тела; ППТ – площадь поверхности тела.