

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК В ОЦЕНКЕ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ХОЛОДОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

В. П. Патракеева , В. А. Штаборов

Институт физиологии природных адаптаций Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени Н. П. Лавёрова Уральского отделения Российской академии наук, Архангельск, Россия


Центральную роль в адаптации организма человека к холоду играет быстрое включение переходных краткосрочных реакций, которые участвуют в корректровке гомеостаза, необходимой для приспособления к низкотемпературной среде. Сеть сигнальных путей и регуляторы метаболизма обеспечивают достаточную пластичность работы клеток иммунной системы, нормальное функционирование которой крайне важно для успешной адаптации организма человека. Энергообеспеченность иммунокомпетентных клеток дает возможность формирования адекватного иммунного ответа на воздействие любого негативного фактора, обеспечения адаптационных функциональных перестроек. Целью работы было изучить варианты путей метаболической активности иммунокомпетентных клеток в формировании индивидуальной холодовой чувствительности. Проведено обследование 180 человек в возрасте 25–55 лет (130 женщин, 50 мужчин) до и после кратковременного общего охлаждения. В периферической крови и лизате клеток иммуноферментным анализом определяли уровни IL10, IL6, TNF α , иризина, трансферрина, sTfR, HIF-1 α , Sirt3. В лимфоцитах определяли содержание гликогена (цитохимически) и АТФ (люциферин-люциферазный метод). Снижение уровня лимфоцитов в периферической крови после охлаждения свидетельствует о формировании срочной адаптивной реакции и активации гликолитических процессов в клетке на фоне более низкого уровня воспалительной реакции. Повышение уровня лимфоцитов в циркуляции после воздействия холода происходит на фоне активации воспалительных реакций. Для обследованных волонтеров, у которых не было зарегистрировано изменений в уровне лимфоцитов, выявлено более низкое соотношение регуляторов метаболизма HIF-1 α /SIRT3, что свидетельствует о преобладании митохондриальной активности при адаптации к холоду.

Ключевые слова: холод, метаболическая активность, гликоген, иризин, АТФ, сатурация кислорода

Финансирование: работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН № гос. регистрации 122011300377-5.

Вклад авторов: В. П. Патракеева — планирование исследования, анализ литературы, сбор, обработка и интерпретация данных, подготовка рукописи; В. А. Штаборов — анализ литературы, сбор и обработка данных, подготовка рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ИФПА ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (протоколы № 4 и 6 от 7 декабря 2016 г. и от 14 февраля 2022 г. соответственно), проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации 1975 г. (2013 г.).

 **Для корреспонденции:** Вероника Павловна Патракеева
наб. Северной Двины, д. 23, г. Архангельск, 163000, Россия; patrakeewa.veronika@yandex.ru

Статья получена: 14.10.2022 **Статья принята к печати:** 02.11.2022 **Опубликована онлайн:** 17.11.2022

DOI: 10.47183/mes.2022.036

METABOLIC ACTIVITY OF IMMUNOCOMPETENT CELLS IN ASSESSMENT OF INDIVIDUAL COLD SENSITIVITY

Patrakeeva VP , Shtaborov VA

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russia


The rapid switch on of the transient short-term responses involved in adjustment of homeostasis plays a key role in human adaptation to low temperatures that is essential for adjustment to low-temperature environment. The network of signaling pathways together with metabolic regulators provide sufficient plasticity of the cells of immune system, the normal function of which is extremely important for successful human adaptation. Sufficient energy supply to immunocompetent cells makes it possible to form an adequate immune response to any negative factor and to ensure adaptive functional rearrangements. The study was aimed to assess the variants of the immunocompetent cell metabolic pathways involved in acquiring individual cold sensitivity. A total of 180 people aged 25–55 (130 females, 50 males) were assessed before and after the short-term whole body cooling. Enzyme immunoassay was used to define the levels of IL10, IL6, TNF α , irisin, transferrin, sTfR, HIF-1 α , Sirt3 in peripheral blood and cell lysate. The levels of glycogen (cytochemical methods) and ATP (luciferin-luciferase assay) in lymphocytes were defined. The decrease in peripheral blood lymphocyte levels after cooling was indicative of the formation of immediate adaptive response and activation of glycolysis amid less intense inflammatory response. The increase in the levels of circulating lymphocytes after the cold exposure was associated with activation of inflammatory responses. The lower ratio of HIF-1 α /SIRT3 metabolic regulators was found in the surveyed volunteers who showed no changes in the levels of lymphocytes. This indicated predominance of mitochondrial activity in adaptation to low temperatures.

Keywords: cold, metabolic activity, glycogen, irisin, ATP, oxygen saturation

Funding: the study was carried out as part of the fundamental research program on the topic of the Laboratory of Ecological Immunology, Institute of Environmental Adaptation Physiology, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, project № 122011300377-5.

Author contributions: Patrakeeva VP — study planning, literature analysis, data acquisition, processing and interpretation, manuscript writing; Shtaborov VA — literature analysis, data acquisition and processing, manuscript writing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (protocols № 4 and 6 of 7 December 2016 and 14 February 2022, respectively) and carried out in accordance with the principles of the 1975 Declaration of Helsinki (2013).

 **Correspondence should be addressed:** Veronika P. Patrakeeva
Naberezhnaya Severnoi Dviny, 23, Arkhangelsk, 163000, Russia; patrakeewa.veronika@yandex.ru

Received: 14.10.2022 **Accepted:** 02.11.2022 **Published online:** 17.11.2022

DOI: 10.47183/mes.2022.036

Адаптация к условиям Севера связана со способностью организма приспосабливаться к воздействию низких температур, что приводит к необходимости метаболических перестроек. Наиболее быстрым способом получения энергии является гликолиз, используемый клеткой в процессе пролиферации, а также при воздействии экстремальных нагрузок [1]. Митохондрии медленнее, но эффективнее способствуют наработке АТФ в результате окислительного фосфорилирования, однако митохондриальный окислительный метаболизм сенситизирует клетки к апоптозу [2]. Одним из ключевых регуляторов митохондриального метаболизма является Sirt3 [3–6]. Снижение его экспрессии можно наблюдать при сердечно-сосудистых заболеваниях, сахарном диабете, онкологических процессах и нарушениях метаболизма, а также в регуляции окислительного стресса через ось Sirt3-AMPK- α -PGC-1 α [7–11]. Другой фактор, регулирующий метаболизм клетки, — гипоксия-индуцируемый фактор HIF-1 α , который повышает гликолитическую активность и подавляет митохондриальную [12]. Оценка соотношения этих двух регуляторов позволит оценить направленность метаболической активности клетки. В ранее проведенных нами исследованиях было установлено, что люди, проживающие на Севере, по-разному реагируют на кратковременное общее охлаждение, что проявляется в изменении уровня циркулирующих в периферической крови лимфоцитов (снижение или повышение их уровня, либо отсутствие реакции) [13, 14]. В связи с такими различиями представляет интерес изучение вариантов путей метаболической активности иммунокомпетентных клеток в формировании индивидуальной холодовой чувствительности, что стало целью данной работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 180 человек (из них 130 женщин и 50 мужчин) в возрасте 25–55 лет до и после кратковременного общего охлаждения в холодной камере при $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 5 мин. Забор крови проводили из локтевой вены до и сразу после охлаждения. Критерий включения: практически здоровые люди трудоспособного возраста, на момент обследования не имевшие хронических и/или рецидивирующих заболеваний. Лейкограмму определяли на гематологическом анализаторе XS-1000i (Sysmex; Япония). Иммуноферментным методом определяли концентрацию цитокинов IL10, IL6, TNF α , иризина, трансферрина, sTfR, HIF-1 α , Sirt3 на АИФА Evolis (Bio-Rad; Франция) и Multiscan MS (Финляндия). Оценка содержания гликогена проводили цитохимически («Абрис+»; Россия). Количественное содержание аденозинтрифосфата (АТФ) определяли при помощи люциферин-люциферазного метода. Результаты реакции оценивали на люминометре ЛЮМ-1 («Люмтек»; Россия) с использованием стандартных

наборов реактивов «Люмтек». Сатурацию крови определяли при помощи пульсоксиметра («Armed» YX300; Китай). У всех обследованных определяли массу тела (кг), рост (см), рассчитывали индекс массы тела (кг/м²). Оценка содержания подкожного и висцерального жира проводили с использованием портативного прибора фирмы Omron (Япония). В соответствии с рекомендациями производителя содержание висцерального жира, равное 1–9%, считали нормальным, 10–14% — высоким, 15–30% — очень высоким. Результаты исследования оценивали в трех группах, в зависимости от изменения уровня лимфоцитов в периферической крови после кратковременного общего охлаждения. В группе 1 содержание лимфоцитов снизилось в 1,5–2 раза с 2,1 (1,77–2,44) до 1,69 (0,95–2,16) $\times 10^9$ кл/л ($p < 0,001$); в группе 2 оно повысилось с 1,49 (1,26–1,74) до 2,22 (1,48–2,61) $\times 10^9$ кл/л ($p < 0,01$); в группе 3 не установлено достоверных изменений (1,88 (1,46–2,17) и 1,82 (1,46–2,56) $\times 10^9$ кл/л). Группы не различались по возрасту, средний возраст в группе 1 составил 33 года, в группе 2 — 31 год, в группе 3 — 32 года. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10 (США). В связи с тем, что распределение признаков не подчинялось закону нормального распределения (Shapiro-Wilk's), данные представляли в виде медианы, 25- и 75-перцентилей Me (25–75). Множественные сравнения значений (по трем группам) — Kruskal-Wallis ($p < 0,05$). Парные сравнения — критерий Mann-Whitney ($p < 0,017$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показатель индекса массы тела значимо не различался по группам: в группе 1 он составил 23,50 кг/м², в группе 2 — 24,16 кг/м², в группе 3 — 24,78 кг/м². Сравнение данных биоимпедансометрии показало, что для людей, реагирующих на общее кратковременное охлаждение повышением уровня лимфоцитов в периферической крови, характерно более высокое содержание висцерального жира 12,1% (группа 1 — 7,2%, группа 2 — 5,3%; $p^{1-2}, 1-3 < 0,01$) при этом доля подкожной жировой клетчатки значимо не различалась у всех обследованных и составила в группе 1 — 31,8%, в группе 2 — 30%, в группе 3 — 30,1%. Высокий уровень висцерального жира повышает риск сердечно-сосудистых патологий, нарушений обмена веществ, положительно коррелирует с повышением триглицеридов и уровнем сахара в крови натощак, снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [15–17]. Известно, что дисфункция висцерального жира способствует формированию гипоксических состояний [18]. Это отражается в более низком уровне сатурации крови в группе 1 — 97% (min — 94%, max — 99%); в группе 2 данный показатель составил 98% (min — 97%, max — 99%), в третьей — 99% (min — 98%,

Таблица 1. Концентрация трансферрина и sTfR в периферической крови, Me (25–75)

		Трансферрин, мг/дл	sTfR, мкг/мл
Группа 1	До охлаждения	455,9 (306,5–846,7)	27,1 (1,5–53,4)
	После охлаждения	430,3 (333,1–480,0)	35,9 (17,4–344,6)*
Группа 2	До охлаждения	371,4 (341,4–543,4)	20,0 (18,46–22,60)
	После охлаждения	573,8 (434,20–640,2)**	22,6 (21,54–46,2)
Группа 3	До охлаждения	434,2 (363,8–517,0)	22,3 (20,0–126,2)
	После охлаждения	434,2 (324,2–663,2)	25,6 (18,72–130,8)

Примечание: * — $p_{г,1} < 0,01$; ** — $p_{г,2} < 0,01$.

Таблица 2. Содержание HIF-1 α и SIRT-3 в лимфоцитах периферической крови, Me (25–75)

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
HIF-1 α , 106 кл/мл	1,3 (0,9–1,8)	1,8 (1,48–2,1)	1,3 (1,13–2,0)
SIRT-3, 106 кл/мл	0,2 (0,1–0,2)	0,3 (0,12–0,5)	0,3 (0,19–0,5)

max — 99%). После общего кратковременного охлаждения насыщение крови кислородом в группе 1 фактически сравнялось с двумя другими группами и повысилось до 98% (min — 97%, max — 99%). Сочетанное влияние гипоксии и низких температур приводит к активации гена трансферрина и накоплению его в плазме (табл. 1). Во всех группах регистрируется достаточно высокое содержание растворимого рецептора к трансферрину sTfR и самого трансферрина с превышением концентрации 340 мг/дл у 75% обследованных в группе 1; 77,8% — в группе 2 и 90,9% — в группе 3.

Такое повышение уровня трансферрина и sTfR свидетельствует о формировании дефицита железа в тканях, гипоксии; кроме того, высокие концентрации трансферрина являются фактором риска сердечно-сосудистой патологии, провоцируя активацию факторов свертывания крови и гиперкоагуляцию [19, 20]. Изменение метаболической активности клеток определяет возможность адаптации к изменяющимся условиям. Наиболее быстрым способом получения энергии для клетки является гликолиз, для синтеза АТФ в среднем необходимо 2–4 мин. Снижение уровня лимфоцитов в периферической крови после кратковременного охлаждения ассоциировано со снижением гликогена в них с 4 до 2,83% ($p = 0,0056$); в двух других группах уровень гликогена в лимфоцитах не изменялся и составил соответственно 5,8 и 6,2% в группе 2 и 3,6 и 4,8% — в группе 3. Снижение гликогена приводит к наработке АТФ в лимфоцитах (с 0,98 (0,42–2,87) до 3,16 (0,55–4,19) мкмоль/млн кл); так как клетка не имеет механизмов депонирования АТФ для продолжительного использования, такое повышение АТФ, свидетельствует об ее активизации. Повышение соотношения HIF-1 α /SIRT3, регистрируемое при наработке клеткой АТФ свидетельствует в пользу повышения гликолитической активности, так как HIF-1 α оказывает преимущественно ингибирующее действие на процессы окислительного фосфорилирования и стимулирует гликолиз, индуцируя поглощение глюкозы и экспрессию гликолитических ферментов (табл. 2) [21–23].

В регуляции холодной адаптации принимает участие один из миокинов белок иризин, рецепторы к которому имеются на всех клетках организма [24, 25]. Иризин обеспечивает треморрегуляторные процессы за счет активации термогена (UCP1), повышает расход энергии. Кроме того, иризин за счет взаимодействия с тирозинкиназой Src и фосфорилирования AMPK оказывает противовоспалительное действие и обеспечивает защиту межклеточных соединений от повреждения [26–28]. Содержание данного миокина было наиболее высоким в группе 1 и составило 6,29 (3,04–7,98) мкг/мл; в двух других группах уровни были ниже: в группе 2 — 3,06 (1,59–6,70), в группе 3 — 4,32 (3,11–8,08) мкг/мл ($p^{1-2} = 0,005$). После холодного воздействия уровень иризина в группе 1 значительно снизился до 3,17 (1,349–6,64) мкг/мл ($p < 0,01$). Такое снижение уровня иризина после охлаждения может способствовать усилению проницаемости эндотелия, повышению адгезии клеток и миграции их, что ассоциировано со снижением уровня лимфоцитов в циркуляции в данной группе обследованных. Более высокий фоновый уровень иризина обеспечивает повышение в периферической крови содержания противовоспалительного цитокина IL10 на фоне более низких концентраций провоспалительных цитокинов IL6 и TNF α (см. рисунок).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Известно, что ранний период акклиматизации к холоду (до 7 дней) связан с повышением уровня белка HIF-1 α , способствующего активации гликолиза и β -окисления [29, 30]. В результате исследований нами установлено, что даже кратковременное холодное воздействие в течение 5 мин способствует формированию адаптивных реакций, что определяется фоновым уровнем иммунной защиты и регуляторных механизмов, обеспечивающих метаболическую активность клеток. Сочетанное влияние гипоксии и холода связано с повышением уровня трансферрина и растворимого рецептора к нему практически у всех обследованных волонтеров,

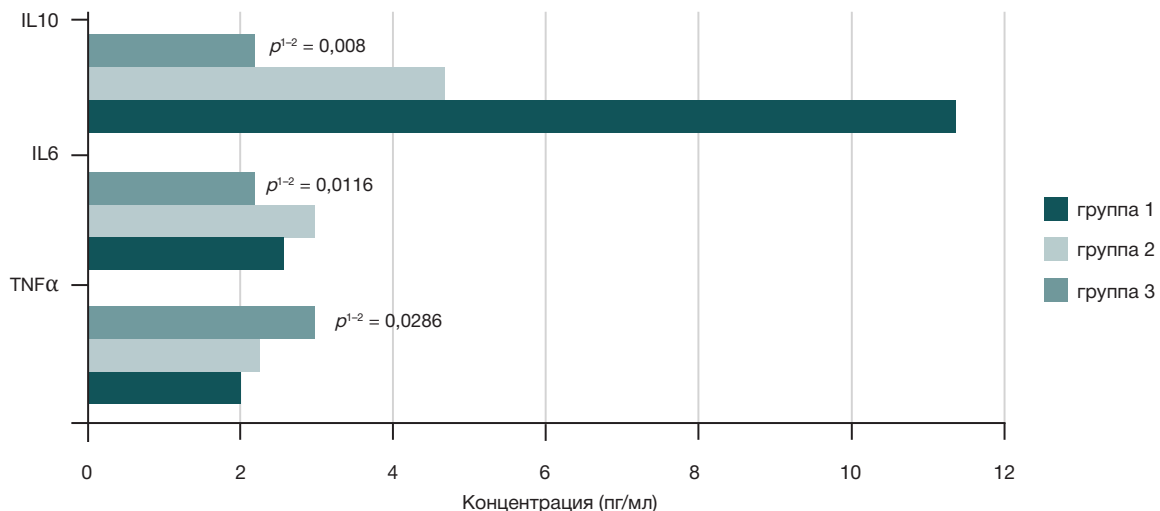


Рис. Содержание цитокинов в периферической крови

что является фактором риска формирования сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся распространенной патологией в северных территориях. Трансферрин служит важным переносчиком ионов железа, вовлеченных в разнообразные метаболические процессы [31, 32], от которых непосредственно зависит вариант реагирования на холодовое воздействие за счет формирования срочных или долговременных адаптивных реакций. Так, установленное снижение уровня лимфоцитов в периферической крови в ответ на кратковременное общее охлаждение свидетельствует о формировании срочной адаптивной реакции с активацией гликолитических процессов в клетке, обеспечивающих быстрое повышение энергетических запасов, необходимых для активации лимфоцитов. Более высокий фоновый уровень иризина в первой группе обследованных обеспечивает регуляцию воспалительной реакции за счет стимуляции более высоких уровней противовоспалительного цитокина. Повышение в циркуляции лимфоцитов во второй группе обследованных связано с более высоким уровнем воспалительной реакции, что отражается в уровне содержания провоспалительных

цитокинов. Кроме того, для данной группы обследованных характерно наличие большего процента висцерального жира, что также может провоцировать более высокий уровень воспаления. Для обследованных волонтеров, у которых не было зарегистрировано изменений в уровне лимфоцитов (3 группа обследованных), не установлено активизации срочных адаптивных реакций. В данной группе ниже соотношение регуляторов метаболизма HIF-1 α /SIRT3, что свидетельствует о преобладании митохондриальной активности при адаптации к холоду.

ВЫВОДЫ

Фоновый уровень иммунной защиты, а также концентрация про- и противовоспалительных факторов связаны с формированием срочных и долговременных адаптивных реакций на холодовое воздействие. Оценка изменения уровня лимфоцитов в циркуляции является простым и доступным методом для прогнозирования адаптивных возможностей человека, обеспечиваемых регуляцией активации метаболических путей клетки.

Литература

- Zhu J, Thompson CB. Metabolic regulation of cell growth and proliferation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019; 20 (7): 436–50.
- Ferranti CS, Cheng J, Thompson C, Zhang J, Rotolo JA, Buddaseth S, et al. Fusion of lysosomes to plasma membrane initiates radiation-induced apoptosis. *J Cell Biol.* 2020; 219 (4): e201903176.
- Newman JC, He W, Verdin E. Mitochondrial protein acylation and intermediary metabolism: regulation by sirtuins and implications for metabolic disease. *J Biol Chem.* 2012; 287 (51): 42436–43.
- Zhang J, Xiang H, Liu J, Chen Y, He R-R, Liu B. Mitochondrial sirtuin 3: new emerging biological function and therapeutic target. *Theranostics.* 2020; 10 (18): 8315–42.
- Reverdy C, Gitton G, Guan X, Adhya I, Krishna Dumpati R, Roy S, et al. Discovery of novel compounds as potent activators of Sirt3. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 2022; 73: 116999.
- Anderson KA, Hirschev MD. Mitochondrial protein acetylation regulates metabolism. *Essays Biochem.* 2012; 52: 23–35.
- Bagul PK, Katare PB, Bugga P, Dinda AK, Banerjee SK. SIRT3 modulation by resveratrol improves mitochondrial oxidative phosphorylation in diabetic heart through deacetylation of TFAM. *Cells.* 2018; 7 (12): 235.
- Kincaid B, Bossy-Wetzel E. Forever young: SIRT3 a shield against mitochondrial meltdown, aging, and neurodegeneration. *Front Aging Neurosci.* 2013; 5: 48.
- Anderson KA, Hirschev MD. Mitochondrial protein acetylation regulates metabolism. *Essays Biochem.* 2012; 52: 23–35.
- Porter GA, Urciuoli WR, Brookes PS, Nadtochiy SM. SIRT3 deficiency exacerbates ischemia-reperfusion injury: implication for aged hearts. *Am J Phys Heart Circ Phys.* 2014; 306: H1602–H1609.
- Bugga P, Alam J, Kumar R, Pal S, Chattopadhyay N, Banerjee SK. Sirt3 ameliorates mitochondrial dysfunction and oxidative stress through regulating mitochondrial biogenesis and dynamics in cardiomyoblast. *Cellular Signalling.* 2022; 94: 110309.
- Denko NC. Hypoxia, HIF1 and glucose metabolism in the solid tumour. *Nature Reviews Cancer.* 2008; 8: 705–13.
- Патракеева В. П., Самодова А. В. Влияние кратковременного общего охлаждения на миграцию, рециркуляцию и энергетический ресурс иммунокомпетентных клеток периферической крови человека. *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2017; 14 (4): 362–8.
- Патракеева В. П. Изменение уровня лимфоцитов периферической венозной крови как метод оценки индивидуальной холодовой чувствительности. В сборнике: Экологический мониторинг: методы и подходы. Материалы Международной сателлитной конференции «Экологический мониторинг: методы и подходы» и XX Международного симпозиума «Сложные системы в экстремальных условиях». 20–24 сентября 2021 г.; Красноярск, 2021: 170–3.
- Piché M-E, Tchernof A, Després J-P. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases. *Circ Res.* 2020; 126 (11): 1477–500.
- Després J-P. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2012; 126 (10): 1301–13.
- Sukkriang N, Chanprasertpinoy W, Wattanapit A, Punsawad C, Thamrongrat N, Sangpoom S. Correlation of body visceral fat rating with serum lipid profile and fasting blood sugar in obese adults using a noninvasive machine. *Heliyon.* 2021; 7 (2): e06264.
- Gugliucci A. Biomarkers of dysfunctional visceral fat. *Advances in Clinical Chemistry.* 2022; 109: 1–30.
- Addo OY, Mei Z, Hod EA, Jeffers ME, Sharma AJ, Flores-Ayala RS, et al. Physiologically based serum ferritin thresholds for iron deficiency in women of reproductive age who are blood donors. *Blood Advances.* 2022; 6 (12): 3661–5.
- Li M, Tang X, Liao Z, Shen C, Cheng R, Fanget M. Hypoxia and low temperature up-regulate transferrin to induce hypercoagulability at high altitude. *Blood.* 2022; 2022016410.
- Kierans SJ, Taylor CT. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology. *J Physiol.* 2021; 599 (1): 23–37.
- Singh D, Arora R, Kaur P, Singh B, Mannan R, Arora S. Overexpression of hypoxia-inducible factor and metabolic pathways: possible targets of cancer. *Cell Biosci.* 2017; 7: 62.
- Sautchuk Jr R, Eliseev RA. Cell energy metabolism and bone formation. *Bone Reports.* 2022; 16: 101594.
- Kim H, Wrann CD, Jedrychowski M, Vidoni S, Kitase Y, Nagano K. et al. Irisin mediates effects on bone and fat via α V integrin receptors. *Cell.* 2019; 178 (2): 507–8.
- Fu T, Li C, Sun Z, Yan B, Wu Y, Huang Z, et al. Integrin α V mediates the effects of irisin on human mature adipocytes. *Obes Facts.* 2022; 15 (3): 442–50.
- Bi J, Zhang J, Ren Y, Du Z, Li T, Wang T, et al. Irisin reverses intestinal epithelial barrier dysfunction during intestinal injury via binding to the integrin α V β 5 receptor. *J Cell Mol Med.* 2020; 24 (1): 996–1009.
- Drewlo S, Johnson E, Kilburn BA, Kadam L, Armistead B, Kohan-

- Ghadr H-R. Irisin induces trophoblast differentiation via AMPK activation in the human placenta. *J Cell Physiol.* 2020; 235 (10): 7146–58.
28. Slate-Romano JJ, Yano N, Zhao TC. Irisin reduces inflammatory signaling pathways in inflammation-mediated metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2022; 552: 111676.
29. Pescador N, Villar D, Cifuentes D, Garcia-Rocha M, Ortiz-Barahona A, Vazquez S, et al. Hypoxia promotes glycogen accumulation through hypoxia inducible factor (HIF)-mediated induction of glycogen synthase 1. *PLoS One.* 2010; 5: e9644.
30. Vucetic M, Otasevic V, Korac A, Stancic A, Jankovic A, Markelic M, et al. Interscapular brown adipose tissue metabolic reprogramming during cold acclimation: Interplay of HIF-1 α and AMPK α . *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — General Subjects.* 2011; 1810 (12): 1252–61.
31. Xu Y, Alfaro-Magallanes VM, Babitt JL. Physiological and pathophysiological mechanisms of hepcidin regulation: clinical implications for iron disorders. *Br J Haematol.* 2021; 193 (5): 882–93.
32. Kawabata H. Transferrin and transferrin receptors update. *Free Radic Biol Med.* 2019; 133: 46–54.

References

1. Zhu J, Thompson CB. Metabolic regulation of cell growth and proliferation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019; 20 (7): 436–50.
2. Ferranti CS, Cheng J, Thompson C, Zhang J, Rotolo JA, Buddaseth S, et al. Fusion of lysosomes to plasma membrane initiates radiation-induced apoptosis. *J Cell Biol.* 2020; 219 (4): e201903176.
3. Newman JC, He W, Verdin E. Mitochondrial protein acylation and intermediary metabolism: regulation by sirtuins and implications for metabolic disease. *J Biol Chem.* 2012; 287 (51): 42436–43.
4. Zhang J, Xiang H, Liu J, Chen Y, He R-R, Liu B. Mitochondrial sirtuin 3: new emerging biological function and therapeutic target. *Theranostics.* 2020; 10 (18): 8315–42.
5. Reverdy C, Gitton G, Guan X, Adhya I, Krishna Dumpati R, Roy S, et al. Discovery of novel compounds as potent activators of Sirt3. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 2022; 73: 116999.
6. Anderson KA, Hirschey MD. Mitochondrial protein acetylation regulates metabolism. *Essays Biochem.* 2012; 52: 23–35.
7. Bagul PK, Katara PB, Bugga P, Dinda AK, Banerjee SK. SIRT3 modulation by resveratrol improves mitochondrial oxidative phosphorylation in diabetic heart through deacetylation of TFAM. *Cells.* 2018; 7 (12): 235.
8. Kincaid B, Bossy-Wetzell E. Forever young: SIRT3 a shield against mitochondrial meltdown, aging, and neurodegeneration. *Front Aging Neurosci.* 2013; 5: 48.
9. Anderson KA, Hirschey MD. Mitochondrial protein acetylation regulates metabolism. *Essays Biochem.* 2012; 52: 23–35.
10. Porter GA, Urciuoli WR, Brookes PS, Nadtochiy SM. SIRT3 deficiency exacerbates ischemia-reperfusion injury: implication for aged hearts. *Am J Phys Heart Circ Phys.* 2014; 306: H1602–H1609.
11. Bugga P, Alam J, Kumar R, Pal S, Chattopadhyay N, Banerjee SK. Sirt3 ameliorates mitochondrial dysfunction and oxidative stress through regulating mitochondrial biogenesis and dynamics in cardiomyoblast. *Cellular Signalling.* 2022; 94: 110309.
12. Denko NC. Hypoxia, HIF1 and glucose metabolism in the solid tumour. *Nature Reviews Cancer.* 2008; 8: 705–13.
13. Patrakeeva VP, Samodova AV. Vlijanie kratkovremennogo obshhego ohlazhdenija na migraciju, recirkuljaciju i jenergeticheskij resurs immunokompetentnyh kletok perifericheskoj krovi cheloveka. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki.* 2017; 14 (4): 362–8. Russian.
14. Patrakeeva VP. Izmenenie urovnja limfocitov perifericheskoj venoznoj krovi kak metod ocenki individual'noj holodovoj chuvstvitel'nosti. V sbornike: *Jekologicheskij monitoring: metody i podhody. Materialy Mezhdunarodnoj satellitnoj konferencii «Jekologicheskij monitoring: metody i podhody» i HH Mezhdunarodnogo simpoziuma «Slozhnye sistemy v jekstremal'nyh uslovijah».* 20–24 sentjabrja 2021 g.; Krasnojarsk, 2021: 170–3. Russian.
15. Piché M-E, Tchernof A, Després J-P. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases. *Circ Res.* 2020; 126 (11): 1477–500.
16. Després J-P. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2012; 126 (10): 1301–13.
17. Sukkriang N, Chanprasertpinyo W, Wattanapit A, Punsawad C, Thamrongrat N, Sangpoom S. Correlation of body visceral fat rating with serum lipid profile and fasting blood sugar in obese adults using a noninvasive machine. *Heliyon.* 2021; 7 (2): e06264.
18. Gugliucci A. Biomarkers of dysfunctional visceral fat. *Advances in Clinical Chemistry.* 2022; 109: 1–30.
19. Addo OY, Mei Z, Hod EA, Jeffers ME, Sharma AJ, Flores-Ayala RS, et al. Physiologically based serum ferritin thresholds for iron deficiency in women of reproductive age who are blood donors. *Blood Advances.* 2022; 6 (12): 3661–5.
20. Li M, Tang X, Liao Z, Shen C, Cheng R, Fanget M. Hypoxia and low temperature up-regulate transferrin to induce hypercoagulability at high altitude. *Blood.* 2022; 2022016410.
21. Kierans SJ, Taylor CT. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology. *J Physiol.* 2021; 599 (1): 23–37.
22. Singh D, Arora R, Kaur P, Singh B, Mannan R, Arora S. Overexpression of hypoxia-inducible factor and metabolic pathways: possible targets of cancer. *Cell Biosci.* 2017; 7: 62.
23. Sautchuk Jr R, Eliseev RA. Cell energy metabolism and bone formation. *Bone Reports.* 2022; 16: 101594.
24. Kim H, Wrann CD, Jedrychowski M, Vidoni S, Kitase Y, Nagano K, et al. Irisin mediates effects on bone and fat via α V integrin receptors. *Cell.* 2019; 178 (2): 507–8.
25. Fu T, Li C, Sun Z, Yan B, Wu Y, Huang Z, et al. Integrin α V mediates the effects of irisin on human mature adipocytes. *Obes Facts.* 2022; 15 (3): 442–50.
26. Bi J, Zhang J, Ren Y, Du Z, Li T, Wang T, et al. Irisin reverses intestinal epithelial barrier dysfunction during intestinal injury via binding to the integrin α V β 5 receptor. *J Cell Mol Med.* 2020; 24 (1): 996–1009.
27. Drewlo S, Johnson E, Kilburn BA, Kadam L, Armistead B, Kohan-Ghadr H-R. Irisin induces trophoblast differentiation via AMPK activation in the human placenta. *J Cell Physiol.* 2020; 235 (10): 7146–58.
28. Slate-Romano JJ, Yano N, Zhao TC. Irisin reduces inflammatory signaling pathways in inflammation-mediated metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2022; 552: 111676.
29. Pescador N, Villar D, Cifuentes D, Garcia-Rocha M, Ortiz-Barahona A, Vazquez S, et al. Hypoxia promotes glycogen accumulation through hypoxia inducible factor (HIF)-mediated induction of glycogen synthase 1. *PLoS One.* 2010; 5: e9644.
30. Vucetic M, Otasevic V, Korac A, Stancic A, Jankovic A, Markelic M, et al. Interscapular brown adipose tissue metabolic reprogramming during cold acclimation: Interplay of HIF-1 α and AMPK α . *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — General Subjects.* 2011; 1810 (12): 1252–61.
31. Xu Y, Alfaro-Magallanes VM, Babitt JL. Physiological and pathophysiological mechanisms of hepcidin regulation: clinical implications for iron disorders. *Br J Haematol.* 2021; 193 (5): 882–93.
32. Kawabata H. Transferrin and transferrin receptors update. *Free Radic Biol Med.* 2019; 133: 46–54.