И.В. Гмошинский<sup>1</sup>, Д.Б. Никитюк<sup>1, 2</sup><sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

# Полярный стресс: механизмы и моделирование в эксперименте

Пребывание человека в полярных регионах сопровождается развитием стресса, вызванного сочетанием пониженной температуры и влажности воздуха, гиподинамии, гипоксии, нарушения нормальной продолжительности светового дня. Это указывает на повышенные требования, предъявляемые к охране здоровья и профилактике заболеваемости населения полярных регионов. Целью обзора является анализ данных научной литературы по вопросу о патофизиологических механизмах полярного стресса, существующих методах его моделирования в эксперименте, информативных биомаркерах и перспективах диетической коррекции. Отбор публикаций для анализа проводили с использованием сетевых ресурсов PubMed, Web of Science и Scopus за период преимущественно 2010–2022 гг. Установлено, что в основе реакции на неблагоприятные условия среды Заполярья лежат универсальные механизмы, связанные с возбуждением центров среднего мозга (в первую очередь гипоталамуса) и сопровождаемые развитием гормонального ответа со стороны пептидных гормонов, кортикостероидов, катехоламинов, тиреоидных гормонов. Вторичными мишенями этих воздействий являются мышечная ткань, эндотелий, белая и бурая жировая ткань, клетки иммунной системы. Для воспроизведения состояний, связанных с полярным стрессом, разработан ряд моделей на лабораторных животных, включая различные виды острого, подострого и хронического холодового воздействия, а также его комбинирование с форсированной физической нагрузкой и дополнительными стрессогенными факторами. Чувствительными биомаркерами полярного стресса являются содержание в плазме крови, органах и отделах головного мозга кортикостероидов, катехоламинов, нейропептидов, микро-РНК, уровни экспрессии разобщающих белков (UCP) в бурой жировой ткани, показатели окислительного стресса, цитокины и хемокины, включая IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-17, IL-33, RANTES, FGF21 и различные формы их рецепторов, экспрессия генов сигнальных молекул (протеинкиназ). В вопросе диетической коррекции нарушений, вызванных полярным стрессом, основное место уделяется использованию антиоксидантных факторов диеты (витаминов E и C, селена, цинка, коэнзима Q10, коричневых кислот и биофлавоноидов). Таким образом, имеющиеся в мировой литературе данные создают основу для дальнейшего изучения молекулярных механизмов «полярного стресса» и патогенетически обоснованных методов его диетической коррекции.

**Ключевые слова:** Арктика, низкие температуры, реакции холодового стресса, биомаркеры, диетическая коррекция

**Для цитирования:** Гмошинский И.В., Никитюк Д.Б. Полярный стресс: механизмы и моделирование в эксперименте. Вестник РАМН. 2022;77(6):447–457. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2209>

447

I.V. Gmoshinski<sup>1</sup>, D.B. Nikityuk<sup>1, 2</sup><sup>1</sup>Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

## Arctic Stress: Mechanisms and Experimental Models

Human's stay in the Polar regions results in the development of stress caused by a combination of factors such as low air temperature, hypodynamia, hypoxia, and disruption of the daylight cycle. All this strongly indicates the increased requirements for health protection and prevention of morbidity in the population of the Arctic. The problem is topical of search for optimal biological models of Arctic stress intended for preclinical testing of pharmacological and dietary correction of its consequences. Aim — analysis of literature data on the pathophysiological mechanisms of polar stress, existing methods for its modeling in the experiment, informative biomarkers and prospects for dietary correction. Selection by keywords and analysis of literary sources using PubMed, Web of Science and Scopus online resources for the period, mainly, 2010–2022. The reaction to adverse environmental conditions in the Arctic is based on universal mechanisms associated with the excitation of midbrain centers (primarily the hypothalamus) with the development of a subsequent hormonal response from peptide hormones, corticosteroids, catecholamines, and thyroid hormones. The secondary targets of these effects are muscle tissue, endothelium, white and brown adipose tissue, cells of the immune system, in which changes occur aimed at neutralizing external adverse effects. A number of laboratory animal models have been developed to reproduce conditions associated with polar stress, including various types of acute, subacute and chronic cold exposure, as well as its combination with forced physical activity and additional stress factors. Sensitive biomarkers that allow monitoring the severity of polar stress are, firstly, the content of corticosteroids, catecholamines, neuropeptides, micro-RNA (miR-210) in blood plasma, organs and compartments of the brain, expression levels of uncoupling proteins (UCP) in brown adipose tissue, indicators of oxidative stress (lipoperoxide and malondialdehyde content, activity of antioxidant defense enzymes — GPX, GR, SOD, catalase and others), levels of bioantioxidants (vitamin E, ascorbic acid, carotenoids, GSH), cytokines and chemokines, including IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-17, IL-33, RANTES, FGF21 and various forms of their receptors, gene expression of signaling molecules (protein kinases). In the issue of dietary correction of disorders caused by polar stress, the main place is given to the use of dietary antioxidant factors (vitamins E and C, selenium, zinc, coenzyme Q10, cinnamic acids and bioflavonoids). The data available in the world literature form the basis for further study of the molecular mechanisms of polar stress and pathogenetically substantiated methods of its dietary correction.

**Keywords:** Arctic, low temperatures, cold-stress reaction, biomarkers, diet therapy

**For citation:** Gmoshinski IV, Nikityuk DB. Arctic Stress: Mechanisms and Experimental Models. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2022;77(6):447–457. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2209>

## Введение

Длительное пребывание в полярных и приполярных регионах способно оказывать разнообразное неблагоприятное влияние на состояние здоровья человека. Согласно имеющимся данным, даже у изначально здоровых людей в течение нескольких недель нахождения в условиях Заполярья развиваются состояния, характеризующие термином «болезни дизадаптации», которые включают недостаточность циркуляторной функции, полиэндокринные расстройства, гиперкоагуляцию крови, иммунную недостаточность, психоэмоциональные расстройства [1]. При этом у больных, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы, инфекционными, аутоиммунными, эндокринными (включая сахарный диабет) и психическими заболеваниями, пребывание в Заполярье может значительно увеличить тяжесть их протекания. Имеются недостаточно подтвержденные клиническими данными сведения о наличии прямой корреляции между географической широтой и риском развития некоторых форм рака [2, 3].

Неблагоприятное влияние на состояние здоровья человека в условиях Заполярья оказывают экстремально низкие температуры, резко пониженная влажность воздуха, гиподинамия, десинхроноз вследствие слишком короткого (полярная ночь) или, наоборот, слишком продолжительного (полярный день) фотопериода [4]. В условиях высокогорья к этому добавляется гипоксия [5]. Ввиду этого актуально создание новых подходов к профилактике и коррекции «полярной» патологии, в первую очередь с использованием фактора питания. Это ставит на повестку дня, наряду с собственно клиническими исследованиями, моделирование доклинической и клинической «полярной патологии» в экспериментах на лабораторных животных с целью разработки и апробации новых диетических и фармакологических лечебно-профилактических технологий.

Целью настоящего обзора является рассмотрение данных литературы о природе и механизмах «полярной патологии», существующих методах ее моделирования в эксперименте и влиянии на указанные типы расстройств различных диетических факторов. Поиск литературных источников проводили по различным сочетаниям ключевых слов «(cold OR polar OR Arctic) AND stress AND biomarker\* AND (diet OR dietary)» в международных сетевых реферативных базах данных PubMed, Web of Science (WoS) и Scopus. Всего за период с 1984 по 2022 г. было выявлено 102 источника (статей в рецензируемых периодических научных изданиях), удовлетворяющего условиям поиска. Из них для анализа было отобрано 64 источника преимущественно за период с 2010 по 2022 г., не противоречащие данным последующих работ и удовлетворяющие критериям научной достоверности и полноты.

## Механизмы полярного стресса

### Нейрогормональная регуляция стрессорных реакций

В высоких широтах у человека развивается комплекс симптомов и патофизиологических явлений, характеризующий терминами «северный стресс» или «полярное напряжение» [1] (далее мы будем использовать обобщенный термин «полярный стресс»). Согласно теории адаптационного синдрома Селье, под стрессом понимается комплекс реакций организма, вызванных действием неблагоприятных факторов окружающей среды, опосре-

дуемых центральной нервной системой и направленных на борьбу с неблагоприятным фактором, его элиминацию или бегство от него [6]. В условиях стресса преобладают катаболические реакции, вызывающие всплеск энерговыделения и физической активности. Механизмы, запускающие стрессорные реакции, сосредоточены в нейрогуморальной системе, в первую очередь в гипоталамусе. Путем передачи сигнала по гипоталамо-гипофизарно-адренальной оси происходит высвобождение ряда гормонов, из которых главную роль играют глюкокортикоиды (кортизол, кортикостерон), минералокортикоиды (альдостерон) и катехоламины (эпинефрин, норэпинефрин, дофамин и др.), которые направляют метаболизм в сторону быстрой деградации пищевых компонентов и накопленных запасов энергии, таких как углеводы, жиры и белки [5]. Практически во всех известных случаях развития полярного стресса у человека отмечается повышение уровня кортизола, катехоламинов, а вследствие этого — вторичных гормональных реакций, а также инсулина, глюкагона, гормона роста и тиреоидных гормонов в кровотоке. Наблюдается повышенная резистентность к инсулину. Такие изменения способствуют окислению жиров вместо углеводов из-за усиления липолиза и могут привести к кетогенезу. Другим следствием развития стрессорной реакции является усиление катаболизма белка, проявлением чего выступает возрастание скорости реакций протеолиза, приводящее к поступлению дополнительных количеств аминокислот в метаболический путь глюконеогенеза за счет активации пируват-аланинового пути обмена в противовес аспартат-оксалоацетатному. В результате аминокислотный пул в скелетных мышцах может быть использован для биосинтеза глюкозы (аланиновый цикл) в печени. Эти изменения, в свою очередь, приводят к повышенному образованию мочевины и отрицательному балансу азота [5].

### Окислительные реакции

Помимо влияния на метаболизм, нежелательным вторичным последствием физиологической стрессорной реакции является так называемый окислительный стресс, т.е. возрастание во внутренней среде организма уровней реакционноспособных форм кислорода (РСК) и продуктов их взаимодействия с липидами (липоперекисей). Проксидантный эффект развивается вследствие комплекса факторов, из которых следует выделить, во-первых, обусловленную действием гормонов стресса активацию клеток иммунной системы — нейтрофилов и макрофагов, являющихся агентами воспаления и активными продуцентами РСК [7]. Во-вторых, активизация процессов перекисного окисления является побочным следствием усиления внутриклеточного катаболизма, включающего пероксисомное  $\beta$ -окисление жирных кислот [8]. Развитие окислительных процессов при холодовом стрессе обусловлено эффектами синергизма гормональных факторов, включая тиреоидные гормоны и катехоламины [9]. В-третьих, существует предположение, что ряд неблагоприятных факторов Заполярья (аномальные геомагнитные поля, гипоксия и др.) способен усиливать процессы перекисного окисления непосредственно [1].

В числе мишеней действия РСК выступают в первую очередь клеточные мембраны, повреждение липидной оболочки которых приводит к грубому нарушению функции клетки. В результате действия продуктов перекисного окисления липидов активируется сигнальная система CD95/Fas с формированием «домена клеточной смерти» FADD и запуском опосредуемого каспазой-8 апоптоза

[10]. Другая группа процессов связана с воздействием окислителей на молекулы ДНК с образованием внутри-молекулярных сшивок, мутаций и нарушением клеточного цикла, также влекущего гибель клетки. На тканевом и органном уровнях мишенями окислителей являются, в частности, клетки эндотелия, что приводит к развитию в нем локальной воспалительной реакции с дальнейшим провоцированием атеросклеротического повреждения сосуда [11]. Считается, что этот патофизиологический каскад вносит существенный вклад в развитие обусловленных полярными факторами различных видов сердечно-сосудистой патологии [1].

Еще одним неблагоприятным последствием развития окислительного стресса выступает истощение в организме запасов биоантиоксидантов, в первую очередь витаминов С и Е, а также восстановленного глутатиона, карнозина и других веществ со сходной функцией, что может усугубляться недостаточным пищевым поступлением этих нутриентов в полярных условиях [1]. В результате вторичные патологические проявления окислительного стресса могут значительно усиливаться и обуславливать формирование порочного круга в снижении антиоксидантной защиты [12].

### **Эффекты со стороны кишечной микробиоты**

Микробиота кишечника и биологические ритмы — ключевые факторы в модуляции разнообразных физиологических и метаболических процессов. В работе [13] было изучено влияние длительности короткого фотопериода на состав фекальной микробиоты и связи этих изменений с развитием диет-индуцированного ожирения. Секвенирование микробиальной 16S-рибосомальной РНК в фекалиях показало значительное воздействие фотопериода на состав микробиоты, особенно у крыс, получавших гиперкалорийный рацион («диету кафетерия»). Эти изменения коррелировали с приростом массы тела и жировой ткани.

Таким образом, в настоящее время патогенетические механизмы полярного стресса можно считать в основном выявленными (рис. 1), и моделирование данного состояния в эксперименте должно быть направлено на создание изменений в организме лабораторных животных, состоящих в перенапряжении гипоталамо-гипофизарно-адреналовой сигнальной оси с гиперпродукцией гормонов и активацией их клеточных мишеней — различных сигнальных молекул, развитии стресс-индуцированных изменений в функции центральной нервной, эндокринной и иммунной систем, формировании окислительного стресса с ростом уровней в тканях оксидантов и продуктов перекисного окисления липидов и перенапряжении защитной антиоксидантной системы организма.

### **Экспериментальные модели полярного стресса**

Факторы, приводящие к развитию полярного стресса, воздействуют на человека в течение всего периода его пребывания в Заполярье, т.е. длительное время и в комплексе. Подверженность человека влиянию всех этих вредных факторов и вероятность развития серьезной дезадаптации зависят от многих причин, включая генотип индивидуума, его образ жизни, пищевые стереотипы, наличие вредных привычек и др. В процессе экспериментального моделирования этих состояний на животных необходимо создать такие условия, в которых наиболее

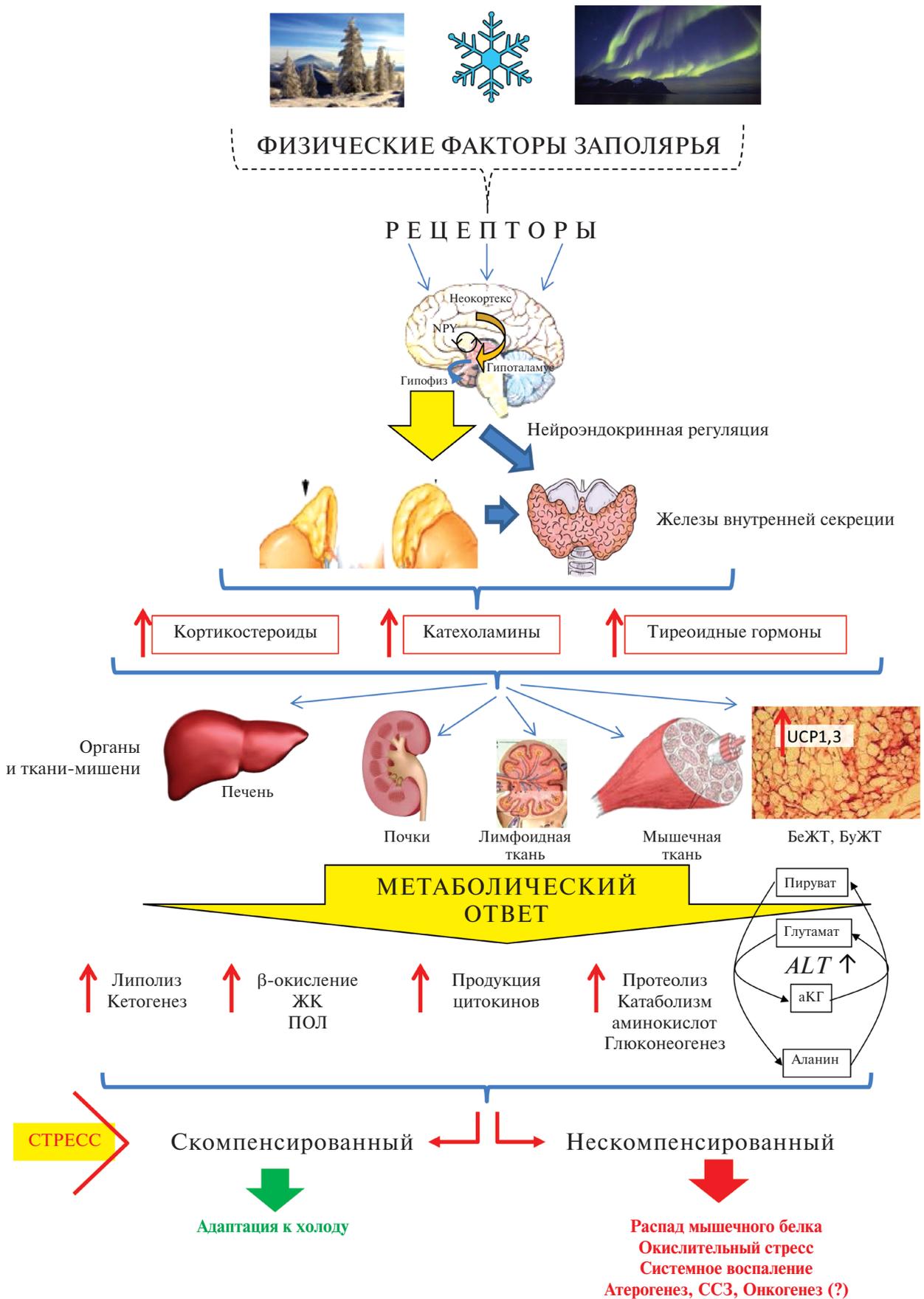
физиологически значимые признаки полярного стресса проявились бы в кратчайшее время и были максимально воспроизводимыми.

Наиболее популярные модели полярного стресса используют лабораторных грызунов: крыс (51 публикация в период с 1984 г. по настоящее время) и мышей (35 публикаций). Достоинствами этих моделей являются хорошо разработанные методы содержания лабораторных грызунов и работы с ними, наличие подробных сведений об их геноме, взаимосвязи и регуляции функционально значимых генов, норме биохимических и физиологических реакций в зависимости от возраста, пола и линии. В экспериментальных исследованиях использовали как конвенциональные (стандартные ин- и аутбредные) линии мышей и крыс, так и мутантных животных, таких как бестимусные животные линии *nu*, нокаутные по гену нейропептида Y (NPY) [14], JAK2 киназы [15] и некоторые другие. Помимо грызунов, отдельные исследования были проведены с использованием сельскохозяйственных животных, включая цыплят [16], уток [17], кур-несушек и крупный рогатый скот [18]. Имеются примеры моделирования эффектов, связанных с полярным стрессом, на клеточных культурах [19]. Воздействие на биологические объекты факторов полярного окружения (низких температур, иммобилизации, сокращенного фотопериода) может осуществляться как изолированно, так и в сочетании с потреблением гиперкалорийного рациона с избытком жира и/или легкоусвояемых углеводов — так называемой диеты кафетерия [20], что может соответствовать некоторым характерным нарушениям питания в арктической зоне. Далее будут рассмотрены основные подходы к моделированию воздействия полярных условий на лабораторных животных.

### **Воздействие низких температур (холодовой стресс)**

Содержание животных при низких температурах окружающей среды (в холодильнике или климатической камере) — наиболее популярный метод воспроизведения полярного стресса (59 публикаций за период с 1984 г. по настоящее время). Степень холодового воздействия при этом может быть различной и зависеть от холодовой устойчивости вида животных и задач эксперимента. Так, применительно к мышам — мелким животным с высокой интенсивностью энергетического метаболизма оптимальная температура окружающей среды составляет порядка +30 °С, и уже содержание при температуре +22 °С способно вызывать у них существенную стрессорную нагрузку [14]. Однако эти животные могут переносить и гораздо более жесткие холодовые нагрузки, например +5 °С в течение 5 ч [21]. Для крыс температурой, способной оказать выраженное стрессогенное воздействие уже при однократной экспозиции (0,5–12 ч), является +4 °С [15, 22]. Сообщается о возможности содержания крыс при температуре +14 °С в течение 14 дней [20].

Достаточно распространены модели, в которых грызунов подвергают подострому холодовому стрессу, т.е. периоды охлаждения чередуются с содержанием животных при комфортной для них температуре на протяжении длительного времени (нескольких недель). Так, нашла применение модель так называемого повторяющегося холодового стресса (SART), состоящая в помещении крыс или мышей в камеру с температурой –3 °С на 17 ч в темное время суток [23]. В более мягком варианте мышей подвергают охлаждению до +4 °С по 8 ч в день в течение 14 дней [24], а крыс — до +5 °С на 2 ч в течение 4 нед [25].



**Рис. 1.** Схема основных физиологических и метаболических звеньев развития полярного стресса и его патологических последствий: БеЖТ — белая жировая ткань; БуЖТ — бурая жировая ткань; UCP — разобщающий белок бурых адипоцитов; АЛТ — аланиновая аминотрансфераза; αКГ — альфа-кетоглутарат; ЖК — жирные кислоты; ПОЛ — перекисное окисление липидов; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, NPY — нейропептид Y

Влияние факторов полярного стресса (в первую очередь низких температур) на потомство имеет эпигенетическую природу. Данная группа эффектов может быть смоделирована путем содержания беременных самок грызунов в условиях холода. Так, в работе [26], выполненной с использованием беременных самок американской древесной мыши, было показано, что изменения в скорости созревания бурой жировой ткани (БЖТ), вызванные холодным стрессом, воспроизводятся у потомства в первом поколении.

### **Комбинированное воздействие с иммобилизацией**

Значительного усиления стрессогенного воздействия низких температур на грызунов можно достичь путем сочетания холодного стресса с иммобилизацией, которая чаще всего осуществляется путем их помещения в пластиковые трубки, куда они охотно заходят под влиянием безусловного «норкового рефлекса». Применительно к крысам данное комбинированное воздействие может производиться как однократно, так и в варианте подострого эксперимента, например ежедневно на протяжении 3 нед [27]. Мыши, в отличие от крыс, по-видимому, значительно хуже переносят сочетание иммобилизации с охлаждением. Фактором, усиливающим действие холодного стресса у мышей, является также кратковременное голодание в течение 20 ч [28].

### **Погружение в холодную воду**

Помимо содержания при низких температурах окружающей среды, распространенным подходом к воспроизведению холодного стресса является погружение лабораторных грызунов в холодную воду с температурой от 0 °С (ледяная вода) до приблизительно 15–20 °С. Данное воздействие может осуществляться в вариантах как иммобилизации [29], так и свободного плавания [30]. У мышей использовали погружение в ледяную воду с иммобилизацией на 1 ч в сутки в течение недели [31]. Относительно высокая выживаемость мышей при таком экстремальном воздействии была предположительно обусловлена тем, что в эксперимент вводили животных с избытком жировой массы, вызванным потреблением гиперкалорийного рациона.

## **Биологические маркеры полярного стресса в эксперименте**

Биологическое моделирование патологических состояний требует использования информативных биомаркеров, объективно характеризующих состояние подопытных животных. Согласно определению Национального института здоровья США (NIH), под биомаркером понимается любая объективно измеряемая характеристика, которая может служить в качестве индикатора физиологических и патологических биологических процессов или фармакологических ответов на терапевтическое вмешательство [32]. В таком аспекте биомаркерами могут рассматриваться всевозможные физиологические и интегральные показатели жизнедеятельности, включая кровяное давление, частоту пульса, температуру тела, физическую работоспособность, разнообразные количественно оцениваемые поведенческие реакции (когнитивная функция, уровень тревожности, локомоторная активность). В более узком смысле под биомаркерами подразумеваются химические соединения (как естественные метаболиты, так и экзогенно вводимые вещества),

факт присутствия или уровень которых в биосубстратах дают информацию о наличии, стадии, тяжести и прогнозе патологического процесса и характере воздействия на него применяемых терапевтических интервенций. Далее мы будем использовать термин «биомаркер» в широком смысле.

### **Гормоны коры надпочечников (кортикостероиды)**

Кортикостероиды представляют собой производные холестерина, вырабатываемые корковым слоем надпочечников. Экспрессия ферментов биосинтетического пути кортикостероидов регулируется гипофизарным гормоном кортикотропином (адренокортикотропным гормоном, АКТГ), который, в свою очередь, находится под контролем гипоталамического кортикотропин-рилизинг-фактора CRFR 1-го типа и ряда его аналогов [21]. Помимо этого основного пути регуляции, метаболические пути синтеза и метаболизма кортикостероидов находятся под влиянием различных, в том числе алиментарных, факторов (жир и углеводы диеты [33], метаболиты витаминов А [34] и D3 [35]). Всего из надпочечников выделено более 40 кортикостероидов, из которых не менее 8 проявляют гормональную активность. Наибольшее значение в качестве гормона имеют альдостерон (минералокортикоид, регулирующий преимущественно обмен ионов  $K^+$  и  $Na^+$ ), кортизол и кортикостерон (глюкокортикоиды, функция которых состоит преимущественно в регуляции углеводного обмена). В то время как альдостерон синтезируется в физиологически значимых количествах у большинства видов млекопитающих, образование глюкокортикоидов имеет видовые особенности. Так, у человека и приматов, овец, мышей, морских свинок кора надпочечников синтезирует преимущественно кортизол, а у кроликов и крыс основной синтезируемой формой является кортикостерон [36].

Кортизол в качестве биомаркера холодного стресса используется главным образом в клинических наблюдениях. Так, M. Eimonte et al. отмечали повышение уровня этого гормона у здоровых добровольцев при погружении в холодную воду (14 °С) на 10 мин. Подъем уровня кортизола коррелировал со стрессорной физиологической реакцией, проявляющейся гипервентиляцией и усилением мышечной дрожи, метаболической выработкой тепла и повышением частоты сердечных сокращений, снижением продукции провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  [37]. У добровольцев, получавших добавки аминокислоты тирозина (предшественника дофамина), кортизол определяли в качестве биомаркера повышения устойчивости к холодному стрессу [38]. В эксперименте уровень кортизола использовали в качестве биомаркера развития холодного стресса у мышей [39, 40].

Кортикостерон и кортикостерон-связывающий глобулин (СВГ) являются информативными биомаркерами изменений, вызываемых жестким холодным и другими видами стресса у крыс [36]. У этих животных как в молодом возрасте, так и в период старения холодный стресс в сочетании с иммобилизацией сопровождался резким возрастанием уровня кортикостерона, что коррелировало с показателями окислительного стресса в печени и эритроцитах [41]. В отличие от крыс, у мышей, по данным [23], кортикостерон, по-видимому, не является информативным маркером стресса, вызванного охлаждением и системным воспалением.

### **Гормоны щитовидной железы**

Гормоны щитовидной железы Т3 и Т4 играют важную роль в регуляции окислительного стресса, вызываемого

охлаждением (главным образом подострого, в интервале от нескольких дней до нескольких недель) у крыс и мышей [9]. Биохимические изменения, лежащие в основе термогенной реакции на холод, а также те, которые приводят к окислительному стрессу, требуют синергизма между сигналами, генерируемыми Т3 и норадреналином. Т4 вносит опосредованный вклад в качестве предшественника Т3 в индуцированное холодом окислительное повреждение БУЖТ. В адипоцитах БУЖТ при холодовом стрессе усиливается термогенез, движущей силой чего является превращение Т4 в Т3 под влиянием тканевых дейодиназ. Данный процесс регулируется белком А-ФАВР, связывающим жирные кислоты и одновременно обладающим плейотропной функцией адипокина [42]. Мыши с нокаутом белков *FAVR4,5*, переносящих жирные кислоты, характеризуются выраженной гипертермией, более глубокими нарушениями углеводного и липидного обмена и функцией термогенеза в БУЖТ по сравнению с нормальными животными [28].

### Катехоламины

Ответ катехоламинов характеризует ранние стадии реакции организма на стрессогенные воздействия и должен учитываться при моделировании полярного стресса [3]. Так, было показано, что при многократном воздействии холодной воды на мышью отмечается повышенный уровень норадреналина и адреналина в селезенке и половых путях, что коррелирует с повышением чувствительности к хламидийной инфекции [43]. Эти эффекты в значительной степени снижались у мышей с нокаутом генов  $\beta$ -адренорецепторов ( $\beta 1\text{Adr}/\beta 2\text{Adr}$ ). В клинических наблюдениях у здоровых неаклиматизированных молодых взрослых мужчин (в возрасте 20–30 лет) при погружении в холодную воду 14 °С на 10 мин отмечали стрессовую физиологическую реакцию гипервентиляции и усиления мышечной дрожи, с метаболической выработкой тепла и ростом частоты сердечных сокращений, чему соответствовали повышенные уровни эпинефрина, норэпинефрина, а также кортизола [37].

Роль тирозина как предшественника катехоламинов в ответе на холодовый стресс подтверждается способностью этой аминокислоты, назначаемой в виде добавки к рациону, улучшать когнитивную функцию, нарушенную при холодовом стрессе [38].

### Протеомные маркеры

В протеоме плазмы крови крыс выявлено 1085 белков, дифференциально экспрессируемых при холодовом стрессе; из них 39 были подвергнуты масс-спектрометрическому скринингу, в том числе 29 белков с повышающей регуляцией и 10 белков с отрицательной регуляцией. Три важных дифференциально экспрессируемых белка, связанных с холодовым стрессом, были идентифицированы с помощью биоинформатического анализа (минорный белок гистосовместимости *HA-1*, *Has*-родственный белок *Rar-1b*, интегрин  $\beta$ -1) [44].

### Состав липидов жировой ткани

Липидом, т.е. совокупный состав всех фракций липидов, в печени, плазме крови, белой жировой ткани (БЖТ) и БУЖТ мышей специфически изменялся при мягком (22 °С) или жестком (5 °С) холодовом стрессе. Всего были выявлены вариации в содержании 239 липидов в плазме, 134 — в БУЖТ и 51 — в печени. В частности, в плазме содержание ацилкарнитинов и свободных жирных кислот повышалось при 5 °С, а триглицеридов — снижалось

при 22 и 5 °С. Эфирные липиды явились новым классом липидов, индуцируемых холодом. В БУЖТ содержание триглицеридов значительно снижалось как при 22 °С, так и при 5 °С. В печени триглицериды были наиболее изменяемым классом липидов, количество которых увеличивалось при 5 °С. При этом в большей степени накапливались триглицериды, содержащие более длинные и ненасыщенные жирные кислоты [45].

### Микро-РНК

Микро-РНК (miRs) оказывают разнообразные регуляторные воздействия на экспрессию в клетке громадного числа генов. Однако роль этих молекул в развитии холодового стресса изучена недостаточно. В работе [46] у крыс, подвергшихся однократному холодовому стрессу, в печени возрастала экспрессия *miR-210*. С помощью биоинформатического анализа выявлены гены — потенциальные мишени действия *miR210*, включая *E2F3*, *RAD52*, *ISCU* и *Ephrin-A3*, участвующие в регуляции процессов пролиферации и апоптоза.

В другом исследовании в печени крыс при холодовом стрессе гиперэкспрессия *miR-210* оказывала влияние на процессы гликолиза, апоптоза и экспрессию большого числа (более 500) генов [47].

### Сигнальные молекулы

При анализе механизмов холодового стресса важно выявление сигнальных молекул, осуществляющих передачу информации в ядро клетки о внешних неблагоприятных факторах, с последующей экспрессией соответствующих групп генов.

Было показано, что при охлаждении в клетках *HepG2* обратимо усиливается фосфорилирование *c-Jun-N* терминальной киназы *JNK1* [19]. При холодовом стрессе с иммобилизацией у мышью быстро развиваются язвенные поражения желудка, в которых отмечается повышенная экспрессия *JNK*. *JNK*-дефицитные мутантные мыши в значительной степени устойчивы к развитию язвенных поражений при таком виде стресса. Под влиянием атропина развитие язв слизистой и экспрессия *JNK* блокировались, что указывает на вовлеченность вагус-холинэргического механизма в этом эффекте.

Экспрессия при низких температурах активирует *MAPK*-сигнальный путь и апоптоз в гиппокампе молодых мышей [48]. Механизм реакции на холод, изначально опосредуемый гиперпродукцией кортизола у мышей, включает экспрессию *APMK*-киназы, вызывающей усиление транслокации транскрипционного фактора *NRF-2* в ядро клетки печени [40].

Экспрессия янус-киназы *JAK-2* повышается у мышей в БУЖТ при холодовом стрессе в сочетании с потреблением высокожирового рациона, приводя к усилению экспрессии термогенных разобщающих белков *UCP-1* и *-3*. При нокауте гена *JAK-2* эффекты влияния холода на БУЖТ блокируются. Эти данные позволили сделать вывод о главенствующей роли *JAK-2* как сигнального белка при холодовом стрессе [15].

В ряде исследований показана роль цинк-зависимых сигнальных молекул в развитии явлений, сопровождающих пребывание в полярных условиях. Так, *Zfp516* является транскрипционным активатором белка *UCP1*, что определяет адаптацию адипоцитов БУЖТ к развитию холодового стресса [49]. Холодовой стресс у мышью вызывает побурение белого жира, повышенную экспрессию в скелетных мышцах маркеров БУЖТ *PGC1 $\alpha$* , *UCP2*, *UCP3*, *COX1*. Эти явления блокируются у животных

с нокаутом гена Zn- $\alpha$ 2-гликопротеина (ZAG), представляющего собой адипокин БуЖТ. При инъекции мышам плазмид гена ZAG их нормальный ответ на холодовой стресс восстанавливается [50].

Экспрессия гена Vaspin (специфического ингибитора сериновых протеаз) снижается в БуЖТ у мышей при холодовом стрессе и под воздействием высокожирового рациона [51].

Роль транслоказы жирных кислот CD36 в адаптации БуЖТ к холоду была раскрыта в работе [52], где было показано, что при нокауте этого гена в БуЖТ и мышцах развивается комплекс изменений в липидном обмене, аналогичный наблюдаемому при холодовом стрессе.

### **Пептидные гормоны**

Пептидные гормоны, в том числе принадлежащие к семейству нейропептидов, по имеющимся данным, играют важную роль в развитии реакции на холодовое воздействие и другие неблагоприятные факторы, лежащие в основе полярного стресса.

Известно, что при мягком холодовом стрессе у мышей повышаются энергозатраты термогенеза, чему соответствует «побурение» БуЖТ с ростом экспрессии в ней разобщающего белка UCP-1, а также снижение минерализации костей. При нокауте гена нейропептида Y (NPY) эффекты повышения энергозатрат и UCP-1 потенцировались, а снижение минерализации костей, напротив, отменялось [14]. У мышей с ожирением, вызванным высокожировым рационом, холодовой стресс (погружение в ледяную воду) вызывает повышение гликемии, массы тела, экспрессии в миндалине головного мозга NPY совместно с сигнальными молекулами c-Fos и BDNF, что, как полагают, свидетельствует о роли NPY-эргических нейронов в развитии ожирения, стимулированного холодовым стрессом [31].

### **Маркеры окислительного стресса**

В клинических наблюдениях установлено, что явления окислительного стресса и перекисного окисления липидов, вызванные физическими упражнениями у спортсменов, потенцируются при занятиях в условиях низких температур [53].

По данным многочисленных ранних исследований, холодовой стресс в сочетании с иммобилизацией у крыс сопровождался резким возрастанием уровня липоперекисей, увеличением активности глутатионпероксидазы (GPX), глутатионредуктазы (GR), снижением запасов восстановленного глутатиона (GSH). Указанные изменения выявлены в печени и эритроцитах, но не в головном мозге. С возрастом у крыс указанные эффекты изменялись незначительно.

При холодовом стрессе у крыс развивались окислительные процессы в печени, головном мозге и сердце по показателям содержания малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, карбонилированных белков, нитропирозина, активности каталазы, супероксиддисмутазы (SOD), GPX, запасов GSH, витамина E и аскорбиновой кислоты. Эти явления могли быть устранены путем инъекций карнозина в дозе 250 мг/кг в течение 3 нед [27]. В условиях повторяющегося на протяжении 4 нед холода у крыс отмечено повышение уровней в плазме крови малонового диальдегида, карбонилированных белков, липоперекисей. При внутривенном введении животным аскорбиновой кислоты эти эффекты ингибировались [25].

В исследовании [41] показано развитие процессов перекисного окисления липидов, снижение активности

антиоксидантных ферментов, истощение запасов GSH в головном мозге, печени, почках, сердце и желудке крыс, подвергнутых подострому воздействию низкой температуры в течение 15 сут.

Усиление перекисного окисления липидов при холодовом стрессе находится, по данным работы [54], под влиянием опиоидных рецепторов, на что указывает ингибирование этих процессов у животных, которым вводили налоксон.

### **Цитокины и адипокины**

Цитокины и адипокины являются чувствительными биомаркерами системного воспаления, вызванного холодовым стрессом и другими факторами полярной среды.

Концентрация провоспалительного IL-6 повышалась под влиянием холода в легких, печени, головном мозге и сердце крыс [55]. При сочетанном воздействии низких температур и инъекций адреномедуллина (гипотензивного пептида мозгового слоя надпочечников) эффект повышения IL-6 потенцировался в головном мозге и сердце и подавлялся в легких и печени. В гиппокампе мышей холодовой стресс вызывает повышение экспрессии провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  за счет активации NF- $\kappa$ B-сигнального пути с развитием воспаления микроглии. Одновременно отмечается повышенная экспрессия индуцибельной синтазы окиси азота (iNOS) и пониженная — сиртуина (Sirt-1) [56].

Многочисленное воздействие холодной воды на мышей приводит к повышенной продукции IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 и окиси азота в перитонеальных макрофагах, что сопровождается усилением тяжести хламидийной генитальной инфекции и последующим более высоким уровнем бесплодия [43].

У мышей, подвергавшихся воздействию экстремально низкой температуры  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение 10 мин, наблюдались повышенная продукция IL-10 макрофагами, а также налоксон-зависимая стимуляция выработки TNF- $\alpha$ . Существенного влияния на продукцию IL-1 $\beta$  в данных условиях выявлено не было. Согласно проведенному фармакологическому анализу, данный тип цитокин-зависимого воспаления опосредовался активностью опиоидных рецепторов [54].

В бронхоальвеолярном лаваже мышей, подвергнутых воздействию липополисахарида, холодовой стресс увеличивал содержание макрофагов и нейтрофилов, а также IL-12, IL-17 и MIG [24]. В клетках эпителия тонкой кишки у мышей под воздействием низких температур отмечалось усиление продукции IL-33, что может рассматриваться как один из факторов, усиливающих вероятность аллергической сенсибилизации по IgE-зависимому (немедленному) типу. Данный тип цитокинового ответа развивался в зависимости от уровня кортизола и АКГГ [39].

В клинических наблюдениях у добровольцев повышенная выработка IL-6 в сочетании со сниженными уровнями противовоспалительных цитокинов отмечалась в работах [37, 57].

Мыши с глобальным двойным нокаутом гена CCL5 (RANTES) и его рецептора CCR5 имели более высокий расход энергии, вызванный холодовым стрессом, и AMPK-опосредованную термогенную функцию в БуЖТ, чем мыши дикого типа. Делеция CCL5/CCR5 дополнительно способствовала индуцированной холодом экспрессии генов, связанных с окислительным фосфорилированием и путями метаболизма липидов. Напротив, сверхэкспрессия CCL5 и CCR5 путем локальной инъекции их ДНК в лентивирусном векторе подавляла липо-

литические процессы, вызванные холодным стрессом, и термогенную активность [58].

Роль адипокина жировой ткани FGF21 в иммунной реакции при холодном стрессе у мышей с диет-индуцированным ожирением была показана в экспериментах, когда имитирующие этот фактор антиидиотипические антитела вызывали резкие сдвиги в генной экспрессии в макрофагах с их трансформацией из M1- в M2-тип [20]. При холодном воздействии у мышей сигнальный путь FGF21 определяет процесс трансформация БеЖТ в БуЖТ (так называемое побурение жира). Биологическими маркерами этого процесса являются повышенная экспрессия разобщающего белка UCP-1, а также дифференциальная экспрессия сигнальных молекул ADRB3, PGC1 $\alpha$  и самого FGF21 [59].

### Поведенческие реакции

По данным ряда ранних работ, при повторяющемся холодном стрессе у мышей развивался повышенный уровень тревожности, что проявлялось в сокращении времени пребывания в открытых рукавах установки в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» (тест ПКЛ). При других изученных видах стресса такой эффект отсутствовал. При этом холодный стресс не влиял на показатели подвижности животных в тесте ПКЛ. Обнаруженный эффект, согласно проведенному фармакологическому анализу, был связан с функцией серотониновых и бензодиазепиновых рецепторов центральной нервной системы.

В исследовании [60] крыс подвергали холодному стрессу в состоянии покоя и в ходе выполнения теста распознавания предметов (когнитивная функция). Воздействие холода достоверно снижало когнитивные функции, что коррелировало с ростом уровня норадреналина, свободных жирных кислот в крови, повышенной экспрессией UCP1 в БуЖТ.

В клинических наблюдениях у здоровых добровольцев при многократных погружениях в холодную воду наблюдается холодная адаптация, проявлявшаяся в улучшении показателей в тестах когнитивной и психомоторной функций. Данные эффекты, однако, не удалось сопоставить с какими-либо определенными изменениями на электроэнцефалограмме [61].

### Влияние биологически активных веществ на показатели полярного стресса

В ходе медико-биологических исследований полярного стресса возникает актуальная задача поиска профилактических диетических факторов, в первую очередь биологически активных веществ, способных осуществлять профилактику и корректировать неблагоприятное действие факторов полярной зоны на организм. Однако данные по этому вопросу, имеющиеся в доступной литературе, в настоящее время фрагментарны. Наибольшее число работ в этом направлении связано с лечебно-профилактическим применением биоантиоксидантов.

У цыплят в результате холодного стресса развиваются процессы перекисного окисления липидов в крови и мышцах, нарушаются показатели холестерина обмена, что может быть блокировано при снабжении селеном в форме бактериальной биомассы [16]. В результате потребления добавок цинка и корицы (источник коричных кислот) у кур, подвергавшихся холодному стрессу, повышалась яйценоскость, увеличивалась масса

яиц и нормализовались уровень глюкозы и липидограмма плазмы крови [62].

По данным [25], введение крысам аскорбиновой кислоты и витамина Е снижало проявления окислительного стресса, вызванного воздействием повторяющегося холода. Снабжение витаминами А, Е и К восстанавливало функцию иммунитета и повышало адаптационный потенциал у крыс, плавающих в холодной воде [30]. В печени крыс окислительные процессы в печени, головном мозге и сердце, развивающиеся при холодном стрессе, могли быть устранены путем инъекций карнозина в дозе 250 мг/кг в течение 3 нед [27]. В изолированном сердце крыс, подвергнутых кратковременному жесткому (острому) холодному стрессу, резко снижается сократительная активность миокарда и нарушается его ультраструктура. Эти неблагоприятные явления могли быть блокированы пероральным снабжением крыс в течение 5 сут, предшествующих эксперименту, коэнзимом Q10 в дозе 10 мг [63].

Растительные экстракты, содержащие источники биофлавоноидов, устраняли дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, вызванных холодным стрессом с иммобилизацией у крыс. Введение в рацион крыс «термогенных» (т.е. способствующих повышению температуры тела) добавок — экстрактов черного перца и корицы — приводило к нормализации уровней норадреналина и свободных жирных кислот в крови и способствовало повышению экспрессии разобщающего белка UCP-1 в БуЖТ [60].

В начальный период холодного стресса у крыс отмечалось снижение активности алкогольдегидрогеназы и уровней эндогенного этанола и ацетальдегида в плазме крови. Введение животным в невысоких дозах экзогенного этанола позволяло корректировать эти изменения [64].

### Заключение

В основе реакции организма на условия Заполярья лежат процессы, связанные с возбуждением центров среднего мозга и развитием последующего системного гормонального ответа. Вторичными мишенями этих воздействий являются мышечная ткань, эндотелий, БеЖТ и БуЖТ, клетки иммунной системы, в которых происходят изменения, направленные на нейтрализацию внешнего неблагоприятного воздействия. Однако при некомпенсированном стрессе эти реакции вторичных органов-мишеней приобретают патологический характер, приводящий к развитию окислительного стресса, системного воспаления и, как следствие, сердечно-сосудистых, аутоиммунных и других заболеваний.

Разработка методов профилактики и коррекции патологии, связанной с полярным стрессом, требует наличия адекватных моделей *in vivo*. Такие модели, разработанные в настоящее время, включают различные виды острого или подострого (многодневного) холодного воздействия на лабораторных животных как изолированно, так и в сочетании с иммобилизацией или, наоборот, с форсированной физической нагрузкой в качестве дополнительных стрессогенных факторов.

Наиболее чувствительными и специфичными биомаркерами дизадаптации, сопровождающей полярный стресс, являются уровни в плазме крови, органах и в отделах головного мозга кортикостероидов, катехоламинов, нейропептидов, микро-РНК (miR-210), изменения в экспрессии генов сигнальных молекул и разобщающих белков (UCP) в БуЖК, показатели окислительного стресса

(содержание липоперекисей и малонового диальдегида, активность ферментов антиоксидантной защиты — GPX, GR, SOD, каталазы и др.), содержание биоантиоксидантов (витамина Е, аскорбиновой кислоты, каротиноидов, GSH), цитокины и хемокины, включая IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-17, IL-33, RANTES, FGF21 и различные формы их рецепторов.

Перечисленный перечень биомаркеров создает основу для лабораторного моделирования условий Заполярья, что является необходимым звеном в системе доклинической апробации специализированных диетических профилактических продуктов, лечебно-профилактических диет и биологически активных добавок к пище, рекомендуемых для диетической коррекции неблагоприятных последствий полярного стресса.

Вопрос о диетической коррекции и профилактике последствий полярного стресса в литературе изучен недостаточно. Основная роль в этом уделяется антиоксидантным факторам диеты, в числе которых следует указать витамины Е и С, селен, цинк, коэнзим Q10, коричневые кислоты и биофлавоноиды. Однако для обоснования схем и доз эффективного клинического применения указан-

ных биологически активных добавок необходимы дополнительные исследования.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Работа проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований (тема Минобрнауки России № FGMF-2022-0001).

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** И.В. Гмошинский — отбор литературных источников, систематизация данных, иллюстрации, написание исходного варианта статьи; Д.Б. Никитюк — разработка концепции исследования, редактирование финального варианта статьи, взаимодействие с источником финансирования. Все авторы внесли значимый вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

### ЛИТЕРАТУРА

- Хаснулин В.И. *Введение в полярную медицину*. — Новосибирск: СО РАМН, 1998. — 337 с. [Khasnulin VI. *Introduction to polar medicine*. Novosibirsk: SO RAMN; 1998. 337 p. (In Russ.)]
- Sharma A, Verma HK, Joshi S, et al. A link between cold environment and cancer. *Tumour Biol.* 2015;36(8):5953–5964. doi: <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3270-0>
- Bandyopadhyaya S, Ford B, Mandal CC. Cold-hearted: A case for cold stress in cancer risk. *J Therm Biol.* 2020;91:102608. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2020.102608>
- Okimura K, Nakane Y, Nishiwaki-Ohkawa T, et al. Photoperiodic regulation of dopamine signaling regulates seasonal changes in retinal photosensitivity in mice. *Sci Rep.* 2021;11(1):1843. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81540-w>
- Srivastava KK, Kumar R. Human nutrition in cold and high terrestrial altitudes. *Int J Biometeorol.* 1992;36(1):10–13. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01208728>
- Glanz K, Bishop DB. The role of behavioral science theory in development and implementation of public health interventions. *Annu Rev Public Health.* 2010;31:399–418. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.012809.103604>
- Salim S. Oxidative stress: a potential link between emotional wellbeing and immune response. *Curr Opin Pharmacol.* 2016;29:70–76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2016.06.006>
- Okumoto K, Tamura S, Honsho M, et al. Peroxisome: Metabolic functions and biogenesis. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1299:3–17. doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-60204-8\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-60204-8_1)
- Venditti P, Di Stefano L, Di Meo S. Oxidative stress in cold-induced hyperthyroid state. *J Exp Biol.* 2010;213(Pt 17):2899–2911. doi: <https://doi.org/10.1242/jeb.043307>
- Dzietko M, Boos V, Siffringer M, et al. A critical role for Fas/CD-95 dependent signaling pathways in the pathogenesis of hyperoxia-induced brain injury. *Ann Neurol.* 2008;64(6):664–673. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.21516>
- Förstermann U, Xia N, Li H. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res.* 2017;120(4):713–735. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309326>
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Мазо В.К. Витамины и окислительный стресс // *Вопросы питания*. — 2013. — Т. 82. — № 3. — С. 11–18. [Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA, Mazo VK. Vitamins and oxidative stress. *Voprosy pitaniya*. 2013;82(3):11–18. (In Russ.)]
- Arreaza-Gil V, Escobar-Martínez I, Suárez M, et al. Gut seasons: photoperiod effects on fecal microbiota in healthy and cafeteria-induced obese Fisher 344 rats. *Nutrients.* 2022;14(3):722. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14030722>
- Wee NKY, Nguyen AD, Enriquez RF, et al. Neuropeptide Y regulation of energy partitioning and bone mass during cold exposure. *Calcif Tissue Int.* 2020;107(5):510–523. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00745-9>
- Shi SY, Zhang W, Luk CT, et al. JAK2 promotes brown adipose tissue function and is required for diet- and cold-induced thermogenesis in mice. *Diabetologia.* 2016;59(1):187–196. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3786-2>
- Yang J, Zhang M, Zhou Y. Effects of selenium-enriched *Bacillus* sp. compounds on growth performance, antioxidant status, and lipid parameters breast meat quality of Chinese Huainan partridge chicks in winter cold stress. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):63. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1015-6>
- Cui Y-M, Wang J, Zhang H-J, et al. Effects of photoperiod on performance, ovarian morphology, reproductive hormone level, and hormone receptor mRNA expression in laying ducks. *Poult Sci.* 2021;100(4):100979. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psj.2021.01.002>
- Xu Q, Wang YC, Liu R, et al. Differential gene expression in the peripheral blood of Chinese Sanhe cattle exposed to severe cold stress. *Genet Mol Res.* 2017;16(2). doi: <https://doi.org/10.4238/gmr16029593>
- Ohsaka Y, Ohgiya S, Hoshino T, et al. Phosphorylation of c-Jun N-terminal kinase in human hepatoblastoma cells is transiently increased by cold exposure and further enhanced by subsequent warm incubation of the cells. *Cell Physiol Biochem.* 2002;12(2–3):111–118. doi: <https://doi.org/10.1159/000063787>
- Chang JC, Durinck S, Chen MZ, et al. Adaptive adipose tissue stromal plasticity in response to cold stress and antibody-based metabolic therapy. *Sci Rep.* 2019;9(1):8833. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45354-1>
- Kuperman Y, Weiss M, Dine J, et al. CRFR1 in AgRP neurons modulates sympathetic nervous system activity to adapt to cold stress and fasting. *Cell Metab.* 2016;23(6):1185–1199. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.04.017>
- Guo W-J, Lian S, Guo J-R, et al. Biological function prediction of mir-210 in the liver of acute cold stress rat. *Sheng Li Xue Bao.* 2016;68(2):165–170.

23. Miyamoto T, Funakami Y, Kawashita E, et al. Enhanced hyperthermic responses to lipopolysaccharide in mice exposed to repeated cold stress. *Pharmacology*. 2017;99(3–4):172–178. doi: <https://doi.org/10.1159/000454815>
24. Joo S-Y, Park M-J, Kim K-H, et al. Cold stress aggravates inflammatory responses in an LPS-induced mouse model of acute lung injury. *Int J Biometeorol*. 2016;60(8):1217–1225. doi: <https://doi.org/10.1007/s00484-015-1116-5>
25. Asha Devi S, Manjula KR, Subramanyam MVV. Protective role of vitamins E and C against oxidative stress caused by intermittent cold exposure in aging rat's frontoparietal cortex. *Neurosci Lett*. 2012;529(2):155–160. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.09.041>
26. Robertson CE, McClelland GB. Ancestral and developmental cold alter brown adipose tissue function and adult thermal acclimation in *Peromyscus*. *J Comp Physiol B*. 2021;191(3):589–601. doi: <https://doi.org/10.1007/s00360-021-01355-z>
27. Kalaz EB, Evran B, Develi-İş S, et al. Effect of carnosine on prooxidant-antioxidant balance in several tissues of rats exposed to chronic cold plus immobilization stress. *J Pharmacol Sci*. 2012;120(2):98–104. doi: <https://doi.org/10.1254/jphs.12107fp>
28. Syamsunarno MR, Iso T, Yamaguchi A, et al. Fatty acid binding protein 4 and 5 play a crucial role in thermogenesis under the conditions of fasting and cold stress. *PLoS One*. 2014;9(6):e90825. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090825>
29. Liu Y-L, Bi H, Fan R, et al. Effect of compound nutrients on acute immobilization and cold water-immersion stress-induced changes of Th1/Th2 cytokines. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2012;28(6):601–603.
30. Авакян А.Р., Бровкина И.Л., Лазарев А.И., и др. Иммуномодулирующее действие препаратов жирорастворимых витаминов после интенсивных физических нагрузок, выполняемых при низкой температуре окружающей среды // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. — 2002. — Т. 3. — С. 26–29. [Avakyan AR, Brovkina IL, Lazarev AI, et al. Immunomodulatory effect of fat-soluble vitamin preparations after intense physical exertion performed at low ambient temperatures. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2002;3:26–29. (In Russ.)]
31. Zhu P, Zhang Z-H, Huang X-F, et al. Cold exposure promotes obesity and impairs glucose homeostasis in mice subjected to a high-fat diet. *Mol Med Rep*. 2018;18(4):3923–3931. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9382>
32. Пешков М.Н., Шарова Е.И., Клубуков И.Д. Использование постгеномных технологий для диагностики онкологических заболеваний на примере рака предстательной железы // *Российский онкологический журнал*. — 2015. — Т. 20. — № 2. — С. 29–32. [Peshkov MN, Sharova EI, Klubukov ID. The use of post-genomic technologies for the diagnosis of oncological diseases on the example of prostate cancer. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal*. 2015;20(2):29–32. (In Russ.)]
33. Duthiel S, Ota KT, Wohleb ES, et al. High-fat diet induced anxiety and anhedonia: impact on brain homeostasis and inflammation. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(7):1874–1887. doi: <https://doi.org/10.1038/npp.2015.357>
34. Zinder R, Cooley R, Vlad LG, et al. Vitamin A and wound healing. *Nutr Clin Pract*. 2019;34(6):839–849. doi: <https://doi.org/10.1002/ncp.10420>
35. Camargo A, Dalmagro AP, Rikel L, et al. Cholecalciferol counteracts depressive-like behavior and oxidative stress induced by repeated corticosterone treatment in mice. *Eur J Pharmacol*. 2018;833:451–461. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.07.002>
36. Opperhuizen AL, van Kerkhof LW, Proper KI, et al. Rodent models to study the metabolic effects of shiftwork in humans. *Front Pharmacol*. 2015;6:50. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00050>
37. Eimonte M, Paulauskas H, Daniuseviciute L, et al. Residual effects of short-term whole-body cold-water immersion on the cytokine profile, white blood cell count, and blood markers of stress. *Int J Hyperthermia*. 2021;38(1):696–707. doi: <https://doi.org/10.1080/02656736.2021.1915504>
38. Mahoney CR, Castellani J, Kramer FM, et al. Tyrosine supplementation mitigates working memory decrements during cold exposure. *Physiol Behav*. 2007;92(4):575–582. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.05.003>
39. Liu J-Q, Hu T-Y, Diao K-Y, et al. Cold stress promotes IL-33 expression in intestinal epithelial cells to facilitate food allergy development. *Cytokine*. 2020;136:155295. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155295>
40. Xu B, Lang L-M, Li S-Z, et al. Cortisol excess-mediated mitochondrial damage induced hippocampal neuronal apoptosis in mice following cold exposure. *Cells*. 2019;8(6):612. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8060612>
41. Sahin E, Gumuslu S. Cold-stress-induced modulation of antioxidant defence: role of stressed conditions in tissue injury followed by protein oxidation and lipid peroxidation. *Int J Biometeorol*. 2004;48(4):165–171. doi: <https://doi.org/10.1007/s00484-004-0205-7>
42. Shu L, Hoo RL, Wu X, et al. A-FABP mediates adaptive thermogenesis by promoting intracellular activation of thyroid hormones in brown adipocytes. *Nat Commun*. 2017;8:14147. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms14147>
43. Belay T, Woart A, Graffeo V. Effect of cold water-induced stress on immune response, pathology and fertility in mice during *Chlamydia muridarum* genital infection. *Pathog Dis*. 2017;75(5):ftx045. doi: <https://doi.org/10.1093/femspd/ftx045>
44. Liu Y-Z, Guo J-R, Peng M-L, et al. Screening differentially expressed plasma proteins in cold stress rats based on iTRAQ combined with mass spectrometry technology. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2015;31(5):392–395,400.
45. Pernes G, Morgan PK, Huynh K, et al. Characterization of the circulating and tissue-specific alterations to the lipidome in response to moderate and major cold stress in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2021;320(2):R95–R104. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00112.2020>
46. Guo W-J, Lian S, Guo J-R, et al. Biological function prediction of mir-210 in the liver of acute cold stress rat. *Sheng Li Xue Bao*. 2016;68(2):165–170.
47. Guo W, Lian S, Zhen L, et al. The favored mechanism for coping with acute cold stress: upregulation of miR-210 in rats. *Cell Physiol Biochem*. 2018;46(5):2090–2102. doi: <https://doi.org/10.1159/000489449>
48. Xu B, Lian S, Guo J-R, et al. Activation of the MAPK signaling pathway induces upregulation of pro-apoptotic proteins in the hippocampi of cold stressed adolescent mice. *Neurosci Lett*. 2019;699:97–102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.12.028>
49. Dempersmier J, Sambeat A, Gulyaeva O, et al. Cold-inducible Zfp516 activates UCP1 transcription to promote browning of white fat and development of brown fat. *Mol Cell*. 2015;57(2):235–246. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.12.005>
50. Fan G, Li Y, Ma F, et al. Zinc- $\alpha$ 2-glycoprotein promotes skeletal muscle lipid metabolism in cold-stressed mice. *Endocr J*. 2021;68(1):53–62. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0179>
51. Weiner J, Rohde K, Krause K, et al. Brown adipose tissue (BAT) specific vaspin expression is increased after obesogenic diets and cold exposure and linked to acute changes in DNA-methylation. *Mol Metab*. 2017;6(6):482–493. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.03.004>
52. Putri M, Syamsunarno MR, Iso T, et al. CD36 is indispensable for thermogenesis under conditions of fasting and cold stress. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;457(4):520–525. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.12.124>
53. Martarelli D, Cocchioni M, Scuri S, et al. Cold exposure increases exercise-induced oxidative stress. *J Sports Med Phys Fitness*. 2011;51(2):299–304.

54. Гейн С.В., Шаравьева И.Л. Влияние холодового стресса на функциональную активность перитонеальных макрофагов мыши в условиях блокады опиатных рецепторов // *Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова*. — 2016. — Т. 102. — № 2. — С. 188–194. [Gein SV, Sharav'eva IL. The effect of cold stress on the functional activity of mouse peritoneal macrophages under conditions of blockade of opiate receptors. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M.Sechenova*. 2016;102(2):188–194. (In Russ.)]
55. Yildirim NC, Yurekli M. The effect of adrenomedullin and cold stress on interleukin-6 levels in some rat tissues. *Clin Exp Immunol*. 2010;161(1):171–175. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04156.x>
56. Xu B, Lang L-M, Lian S, et al. Neuroinflammation induced by secretion of acetylated HMGB1 from activated microglia in hippocampi of mice following chronic cold exposure. *Brain Res*. 2020;1726:146495. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146495>
57. LaVoy EC, McFarlin BK, Simpson RJ. Immune responses to exercising in a cold environment. *Wilderness Environ Med*. 2011;22(4):343–351. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wem.2011.08.005>
58. Chan P-C, Hung L-M, Huang J-P, et al. Augmented CCL5/CCR5 signaling in brown adipose tissue inhibits adaptive thermogenesis and worsens insulin resistance in obesity. *Clin Sci (Lond)*. 2022;136(1):121–137. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20210959>
59. Piao Z, Zhai B, Jiang X, et al. Reduced adiposity by compensatory WAT browning upon iBAT removal in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;501(3):807–813. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.05.089>
60. Pandit C, Sai Latha S, Usha Rani T, et al. Pepper and cinnamon improve cold induced cognitive impairment via increasing non-shivering thermogenesis; a study. *Int J Hyperthermia*. 2018;35(1):518–527. doi: <https://doi.org/10.1080/02656736.2018.1511835>
61. Jones DM, Bailey SP, De Pauw K, et al. Evaluation of cognitive performance and neurophysiological function during repeated immersion in cold water. *Brain Res*. 2019;1718:1–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.04.032>
62. Toriki M, Akbari M, Kaviani K. Single and combined effects of zinc and cinnamon essential oil in diet on productive performance, egg quality traits, and blood parameters of laying hens reared under cold stress condition. *Int J Biometeorol*. 2015;59(9):1169–1177. doi: <https://doi.org/10.1007/s00484-014-0928-z>
63. Murad N, Takiuchi K, Lopes AC, et al. Coenzyme Q10 exogenous administration attenuates cold stress cardiac injury. *Jpn Heart J*. 2001;42(3):327–338. doi: <https://doi.org/10.1536/jhj.42.327>
64. Kolosova ON, Kershengolts BM. Stabilization of homeostasis in rats during cold exposure with ethanol. *Bull Exp Biol Med*. 2016;160(3):300–303. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3156-1>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Гмошинский Иван Всеволодович**, д.б.н. [*Ivan V. Gmshinski*, PhD in Biology]; 1091240, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14 [address: 2/14 Ust'insky proezd, 109240, Moscow, Russia]; e-mail: gmosh@ion.ru, SPIN-код: 4501-9387, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3671-6508>

**Никитюк Дмитрий Борисович**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Dmitry B. Nikityuk*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: mailbox@ion.ru, SPIN-код: 1236-8210, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4968-4517>