

Журнал медико-биологических исследований. 2025. Т. 13, № 3. С. 327–338.
Journal of Medical and Biological Research, 2025, vol. 13, no. 3, pp. 327–338.



Научная статья
УДК 612.112.94:[577.121.7+577.121.2]
DOI: 10.37482/2687-1491-Z250

Внутриклеточный пул низко- и среднемолекулярных веществ как неспецифический интегративный показатель иммунометаболизма

Ольга Владимировна Зубаткина* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5039-2220>
Сергей Дмитриевич Круглов* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4085-409X>

*Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаврова
Уральского отделения Российской академии наук
(Архангельск, Россия)

Аннотация. Вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) и олигопептиды (ОП) представляют собой пул гетерогенных молекул, образующихся в ходе метаболических процессов. На сегодняшний день установлена роль этих веществ в развитии метаболических сдвигов при различных гомеостатических изменениях, накоплены данные об участии отдельных веществ пула молекул средней массы в регуляции путей метаболизма. С учетом того, что активность метаболизма лимфоцитов и их способность к метаболическому перепрограммированию имеют решающее значение на всех этапах иммунного реагирования, определение внутриклеточного пула молекул средней массы позволяет получить представление о состоянии метаболизма лимфоцитов. **Цель** работы – изучение спектральных особенностей пула низко- и среднемолекулярных веществ лимфоцитов периферической крови и характера взаимосвязи их количественных показателей с внутриклеточными регуляторами иммунометаболизма. **Материалы и методы.** Исследовалась лимфоцитарная фракция венозной крови людей, проживающих на Европейском Севере России. В клеточном лизате лимфоцитов методом твердофазного иммуноферментного анализа определялось содержание регуляторов гликолиза (HIF-1 α) и митохондриальных процессов (SIRT3) для оценки уровня активности клеточного метаболизма. В супернатантах лимфоцитов с помощью двухлучевого спектрофотометра регистрировалась оптическая плотность ВНиСММ в диапазоне длин волн 224–304 нм, строилась спектральная кривая, и рассчитывалась площадь под кривой. Концентрация ОП определялась фотометрическим методом на длине волны 750 нм. Вычислялся коэффициент корреляции Спирмена для анализа взаимосвязей между определяемыми показателями. **Результаты.** Впервые проведена регистрация и определены особенности спектрограмм ВНиСММ супернатантов лимфоцитов периферической крови. Установлено, что между концентрацией регулятора гликолиза HIF-1 α и содержанием ВНиСММ и ОП в лимфоцитах имеются корреляционные взаимосвязи средней силы противоположной направленности. Выявлено согласованное изменение индекса иммунологической реактивности, соотношения HIF-1 α /SIRT3 и

© Зубаткина О.В., Круглов С.Д., 2025

Ответственный за переписку: Сергей Дмитриевич Круглов, адрес: 163000, г. Архангельск, просп. Ломоносова, д. 249; e-mail: stees67@yandex.ru

содержания ВНиСММ. Внутриклеточное содержание ВНиСММ может служить информативным неспецифическим критерием, позволяющим в экспресс-режиме оценить метаболическую активность лимфоцитов периферической крови, изменение которой отражается в профиле спектральной кривой, что позволяет проводить визуальный контроль.

Ключевые слова: лимфоциты, вещества низкой и средней молекулярной массы, олигопептиды, сиртуин 3, индуцируемый гипоксией фактор 1 α , иммунометаболизм

Финансирование. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы лаборатории экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова Уральского отделения Российской академии наук, № гос. регистрации 125021902586-9.

Для цитирования: Зубаткина, О. В. Внутриклеточный пул низко- и среднемолекулярных веществ как неспецифический интегративный показатель иммунометаболизма / О. В. Зубаткина, С. Д. Круглов // Журнал медико-биологических исследований. – 2025. – Т. 13, № 3. – С. 327-338. – DOI 10.37482/2687-1491-Z250.

Original article

Intracellular Pool of Low- and Medium-Molecular-Weight Substances as a Nonspecific Integrative Indicator of Immunometabolism

Olga V. Zubatkina* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5039-2220>

Sergey D. Kruglov* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4085-409X>

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

Abstract. Low- and medium-molecular-weight substances (LMMWS) and oligopeptides (OPs) constitute a pool of heterogeneous molecules formed during metabolic processes. These substances have been found to play a significant role in the development of metabolic shifts in the course of various homeostatic changes. Evidence has been obtained that individual substances in the LMMWS pool participate in the regulation of metabolic pathways. Considering that the metabolic activity of lymphocytes and their capacity for metabolic reprogramming are crucial at all stages of the immune response, determining the intracellular LMMWS pool provides insight into the state of lymphocyte metabolism. The **purpose** of this research was to study the spectral characteristics of the pool of LMMWS in peripheral blood lymphocytes and to elucidate the nature of the relationship between their quantitative characteristics and intracellular regulators of immunometabolism. **Materials and methods.** The lymphocyte fraction of venous blood of people living in the European North of Russia was explored. To evaluate cellular metabolic activity, the content of regulators of glycolysis (HIF-1 α) and mitochondrial processes (SIRT3) were determined in the lymphocyte cell lysate using enzyme-linked immunosorbent assay. In lymphocyte supernatants, the optical density of LMMWS in the

Corresponding author: Sergey Kruglov, address: prosp. Lomonosova 249, Arkhangelsk, 163000, Russia; e-mail: stees67@yandex.ru

224–304 nm wavelength range was measured using a double beam spectrophotometer, after which a spectral curve was plotted and the area under the curve was calculated. OP fraction was measured at a wavelength of 750 nm using the photometric method. Spearman's rank correlation coefficient was calculated to analyse the relationships. **Results.** For the first time, the characteristic features of the spectrograms of LMMWS in the supernatants of peripheral blood lymphocytes were recorded and determined. A moderate negative correlation between HIF-1 α concentration and the content of LMMWS and OPs in lymphocytes was established. Consistent changes in the immunological reactivity index, HIF-1 α /SIRT3 ratio, and LMMWS content were identified. The intracellular content of LMMWS can serve as an informative non-specific criterion, allowing us to promptly assess the metabolic activity of peripheral blood lymphocytes. Changes in this activity are reflected in the spectral curve profile, which facilitates visual monitoring.

Keywords: lymphocytes, low- and medium-molecular-weight substances, oligopeptides, sirtuin 3, hypoxia-inducible factor 1 α , immunometabolism

Funding. The work was carried out within the research project of the Environmental Immunology Laboratory, Institute of Environmental Physiology, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, state registration no. 122011800217-9.

For citation: Zubatkina O.V., Kruglov S.D. Intracellular Pool of Low- and Medium-Molecular-Weight Substances as a Nonspecific Integrative Indicator of Immunometabolism. *Journal of Medical and Biological Research*, 2025, vol. 13, no. 3, pp. 327–338. DOI: 10.37482/2687-1491-Z250

Исследованиями прежних лет была установлена значимость гетерогенной группы веществ с молекулярной массой, не превышающей 5 кДа, для выявления степени и фаз развития эндогенной интоксикации, а также определения ранних изменений метаболического статуса организма и его контроля [1, 2]. Пул этих гетерогенных соединений представлен веществами низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) небелковой природы и олигопептидами (ОП). Содержание ВНиСММ и ОП в супернатантах плазмы крови, эритроцитов, слюны, мочи является информативным критерием для оценки текущего состояния организма, его изменений при различных патологиях и мониторинге проводимого лечения [3–6]. ВНиСММ участвуют в реализации фундаментальных регуляторных механизмов через связывание с ключевыми ферментами тех или иных метаболических путей [7]. Уровень среднемолекулярных веществ может влиять на эффективность иммунного ответа через нарушение трансмембранной передачи сигналов и транспорта ионов в клетку [6], а ряд молекул из пула ВНиСММ может воздействовать на транскрипционные факторы и контролировать

транскрипцию генов, способствуя регуляции процессов пролиферации и дифференцировки иммунных клеток [8]. При этом отдельные метаболиты проявляют противоположное по направленности действие на иммунные реакции. Так, α -кетоглутарат способствует дифференцировке CD4⁺ Т-хелперов и активации иммунной защиты [9], в то время как повышение продукции β -гидроксибутирата (β -НВ) стимулирует дифференцировку CD4⁺ Т-регуляторных клеток и ведет к торможению иммунной реактивности [10]. ОП также играют значимую роль в регуляции иммунных клеток, они преимущественно образуются внутри клетки в результате протеасомной деградации белка [11, 12]. В частности, олигопептид EL28, образующийся при протеолизе регуляторной субъединицы 4 19S-аденозинтрифосфатазы, влияет на эффективность иммунного ответа за счет модуляции действия интерферона γ , что ведет к увеличению пролиферации CD8⁺-лимфоцитов и усилению экспрессии альтернативных форм протеасом с более высокой каталитической активностью, способствующих улучшению презентации антигена молекулами главного комплекса гистосовместимости первого

класса [12, 13]. Кроме того, цитотоксичность CD8⁺-лимфоцитов во многом зависит от состояния митохондрий, в которых происходит генерация активных форм кислорода [14]. ОП участвуют в обеспечении стабильности митохондрий путем взаимодействия с определенными факторами транскрипции, способствуя повышению экспрессии соответствующих белков-шаперонов и процессу фолдинга с формированием функционально зрелых молекул белка [15].

В настоящее время все большее внимание уделяется роли внутриклеточного метаболизма в пролиферации, дифференцировке лимфоцитов, выполнении ими специфических функций при реализации вторичного иммунного ответа [16, 17]. Способность к перестройке метаболизма чрезвычайно важна для лимфоцитов, особенно при переходе клеток к активному состоянию, сохранении баланса Th17/Treg и формировании Т-клеток памяти, при этом основными регуляторами метаболического перепрограммирования лимфоцитов служат гипоксией индуцированный фактор 1 α (HIF-1 α), стимулирующий аэробный гликолиз [18], и сиртуин 3 (SIRT3), активирующий митохондриальный метаболизм [19].

Содержание ВНиСММ и ОП в клетке напрямую зависит от активности путей их работы, а сами вещества среднемолекулярного пула являются как продуктами, так и субстратами метаболических процессов и тесно связаны с их регуляцией, поэтому количественный анализ ВНиСММ и ОП, изучение их взаимосвязей с регуляторами метаболизма лимфоцитов периферической крови представляются актуальными и перспективными.

Цель исследования – определить спектральные особенности пула низко- и среднемолекулярных веществ лимфоцитов периферической крови и характер взаимосвязи их количественных показателей с внутриклеточными регуляторами иммунometabolizma.

Материалы и методы. Выполнено пилотное исследование, в котором приняли участие 12 чел. (жители г. Архангельска, средний возраст – 44,2 $\pm$ 11,6 года), давших добровольное

информированное согласие на забор венозной крови для анализа и не имевших на момент обследования острых заболеваний или обострений хронических заболеваний в течение 1 мес. Все проводимые процедуры соответствовали требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (редакция 2013 года).

Кровь отбиралась в утренние часы натощак из локтевой вены в пробирки с K₃ЭДТА и пробирки с гепарином. Из полученных образцов готовились препараты для подсчета лейкоцитарной формулы и последующего вычисления индекса иммунологической реактивности (ИИР), представляющего собой соотношение клеток-продуцентов различных групп цитокинов [20]. В градиенте плотности фиколла-верографина выделялась лимфоцитарная фракция. Для исключения наличия примесей других моноклеарных клеток изучался окрашенный по Романовскому препарат, приготовленный из выделенной взвеси. Содержание ВНиСММ и ОП в супернатантах лимфоцитов, полученных путем добавления к лимфоцитарной взвеси раствора трихлоруксусной кислоты (150 г/л) и последующего центрифугирования, определялось по методике профессора М.Я. Малаховой [1]. Измерение коэффициентов экстинкции ВНиСММ проводилось в ультрафиолетовом диапазоне (224–304 нм) на двухлучевом спектрофотометре Shimadzu UV-1800 (Shimadzu Europa GmbH, Япония). На основании полученных значений оптической плотности строилась спектральная кривая, площадь под которой пропорциональна содержанию ВНиСММ. Коэффициент экстинкции ОП измерялся на фотоэлектроколориметре КФК-3-01 (Россия) при длине волны 750 нм. Концентрация ОП определялась по калибровочной кривой, в качестве калибратора использовался стандартный раствор с 0,4 г/л альбумина. Содержание регуляторов HIF-1 α и SIRT3 измерялось в лизате лимфоцитов методом твердофазного иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе

торе Evolis (Bio-Rad, США) с использованием наборов компании CloudClone (США). Для получения клеточного лизата проводилась предварительная пробоподготовка, которая включала подсчет на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex 500i (Sysmex, Япония) количества клеток в лимфоцитарной взвеси, определение процентной доли жизнеспособных клеток и последующую обработку взвеси лизирующим раствором производства компании CloudClone (США).

Построение спектрограмм пула низко- и среднемолекулярных веществ выполнялось в MS Excel 2016 (Microsoft, США), вычислялась площадь под графиком с установлением наивысшего значения коэффициента экстинкции спектральной кривой и соответствующей ему длины волны. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием SPSS 22.0 (IBM, США), рассчитывались среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Для изучения взаимосвязей между показателями вычислялся коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты. Предварительно проводилась первичная оценка иммунного статуса участников исследования. Измерялись общее содержание лейкоцитов, абсолютное и относительное

содержание их популяций (нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов). Из *табл. 1* можно увидеть, что все показатели не выходили за пределы своих референсных интервалов. Однако следует отметить, что рассчитанное по полученным данным среднее значение ИИР ($6,90 \pm 2,95$ у. е.) несколько превышало верхнюю границу референсного интервала ($3,8-6,5$ у. е.).

На основании усредненных значений коэффициентов экстинкции, полученных при регистрации оптической плотности образцов в диапазоне длин волн 224–304 нм, была построена спектральная кривая супернатантов лимфоцитов, отражающая пул ВНиСММ. Как видно из *рис. 1* (см. с. 332), усредненная спектрограмма лимфоцитов представлена кривой с быстрым подъемом коэффициента экстинкции до максимального значения и пологим спуском до оси абсцисс после пиковой точки. Спектр поглощения характеризуется наличием одного пика на длине волны 237 нм, которому соответствует значение коэффициента экстинкции $0,65 \pm 0,11$ у. е. Наибольший разброс значений оптической плотности наблюдался в диапазоне длин волн от 234 до 258 нм, где регистрировались максимальные поглощения спектра веществ преимущественно катаболического происхождения [2].

Таблица 1

Содержание лейкоцитов и их популяций в периферической крови обследованных людей
Content of leukocytes and their populations in the peripheral blood of the examined individuals

Популяция клеток	Абсолютное содержание, $\cdot 10^6$ кл./мл		Относительное содержание, %	
	$M \pm SD$	Референсный интервал	$M \pm SD$	Референсный интервал
Лейкоциты	$5,36 \pm 1,13$	4,00–9,00	—	—
Сегментоядерные нейтрофилы	$3,14 \pm 0,84$	2,00–5,50	$58,25 \pm 6,80$	45,00–72,00
Лимфоциты	$1,74 \pm 0,40$	1,00–4,80	$33,08 \pm 6,36$	19,00–37,00
Моноциты	$0,29 \pm 0,11$	0,05–0,82	$5,42 \pm 1,73$	3,00–12,00
Эозинофилы	$0,09 \pm 0,05$	0,02–0,50	$1,75 \pm 0,97$	1,00–5,00
Палочкоядерные нейтрофилы	$0,08 \pm 0,09$	0,04–0,30	$1,42 \pm 0,50$	0–5,00

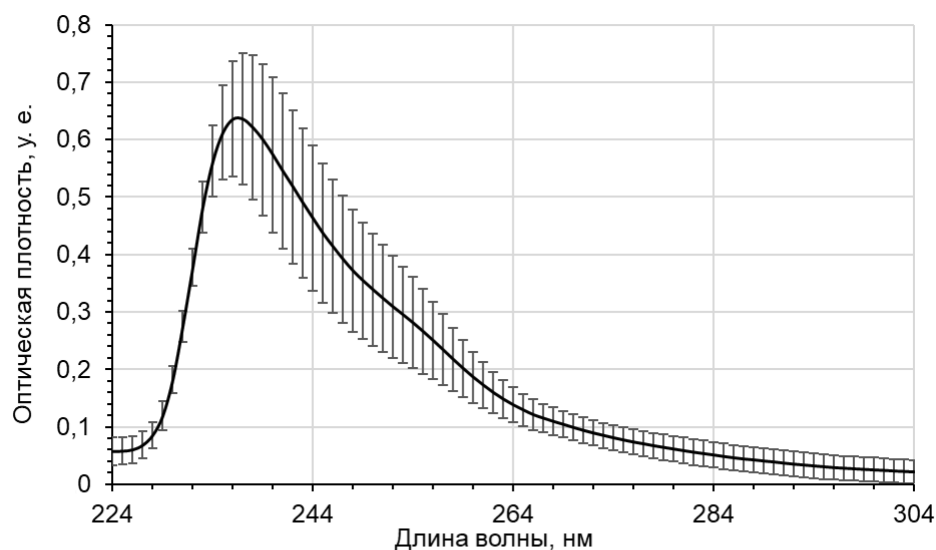


Рис. 1. Усредненная спектральная кривая супернатантов лимфоцитов, $M \pm SD$
Fig. 1. Averaged spectral curve of lymphocyte supernatants, $M \pm SD$

Результаты определения содержания веществ среднелекулярного пула (ВНиСММ и ОП) и регуляторов иммунометаболизма (HIF-1 α и SIRT3) в лимфоцитах периферической крови представлены в табл. 2.

Корреляционный анализ позволил выявить, что изменение содержания ВНиСММ и ОП в

Таблица 2

Внутриклеточное содержание ВНиСММ, ОП, HIF-1 α , SIRT3 и соотношение HIF-1 α /SIRT3 в лимфоцитах периферической крови обследованных людей

Intracellular content of LMMWS, OPs, HIF-1 α and SIRT3, and HIF-1 α /SIRT3 ratio in the peripheral blood lymphocytes of the examined individuals

Показатель	M	SD
ОП, г/л	0,35	0,10
ВНиСММ, у. е.	16,06	3,02
SIRT3, нг/10 ⁶ кл.	0,36	0,22
HIF-1 α , нг/10 ⁶ кл.	1,54	0,66
HIF-1 α /SIRT3	5,30	3,82

лимфоцитах периферической крови в основном опосредуется регулятором активности аэробного гликолиза HIF-1 α (рис. 2). Концентрация SIRT3 не имела статистически значимой взаимосвязи с внутриклеточным содержанием ВНиСММ и ОП.

Установленные коэффициенты корреляций HIF-1 α с содержанием ОП и ВНиСММ отражают разнонаправленные статистически значимые взаимосвязи средней силы между регулятором метаболизма HIF-1 α и показателями среднелекулярного пула лимфоцитов. Выявлено, что внутриклеточная концентрация HIF-1 α в лимфоцитах имеет обратную взаимосвязь с содержанием ОП, в то время как с уровнем ВНиСММ связь прямая.

С помощью построенных последовательно и без перекрытия 2М-графиков, включающих все определяемые случаи, был установлен характер флуктуаций внутриклеточного содержания ВНиСММ, регуляторов метаболизма (HIF-1 α , SIRT3) и ИИР (рис. 3). При этом между флуктуациями HIF-1 α /SIRT3 и ИИР была выявлена положительная взаимосвязь средней силы ($r = 0,45, p < 0,05$).

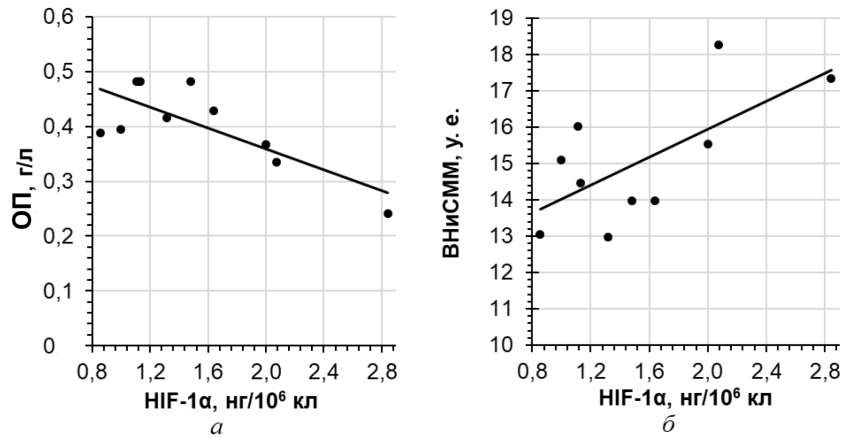


Рис. 2. Корреляционные зависимости между концентрацией HIF-1α и содержанием ОП ($r = -0,53$ (a)), ВНиСММ ($r = 0,45$ (б)) в лимфоцитах периферической крови обследованных людей ($p < 0,05$)

Fig. 2. Correlations between the HIF-1α concentration and OP ($r = -0.53$ (a)) and LMMWS ($r = 0.45$ (b)) content in the peripheral blood lymphocytes of the examined individuals ($p < 0.05$)

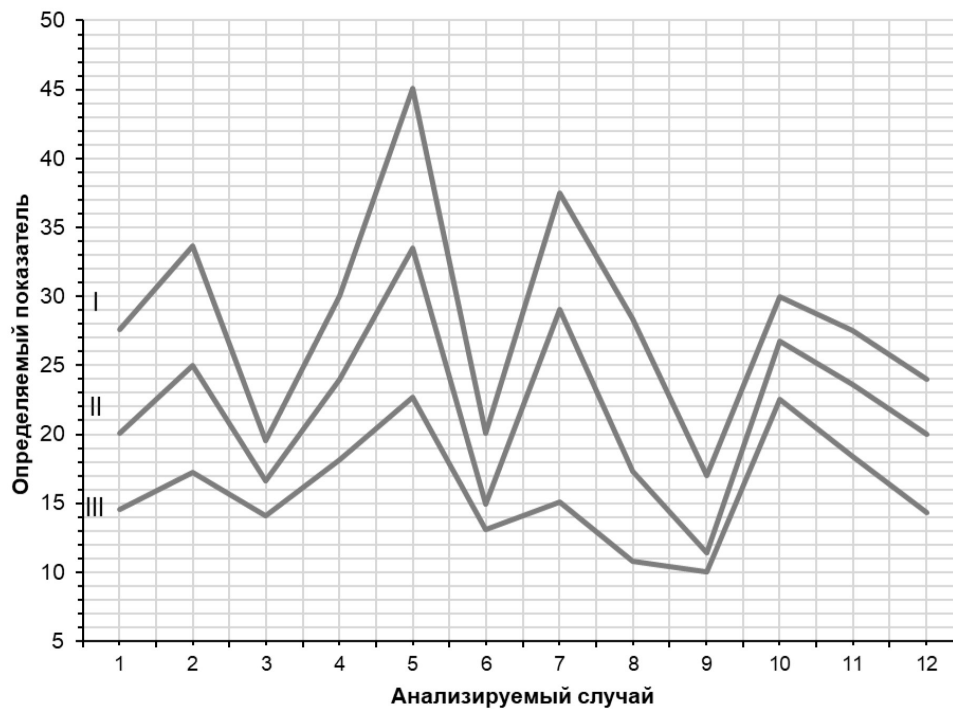


Рис. 3. Последовательные графики переменных ИИР (I), HIF-1α/SIRT3 (II) и ВНиСММ (III)

Fig. 3. Sequential plots of the variables immunoreactivity index (I), HIF-1α/SIRT3 (II), and middle molecules (III)

Из отображенных на *рис. 3* графиков видно, что изменения внутриклеточного содержания ВНиСММ, соотношения HIF-1 α /SIRT3 и значений ИИР носят согласованный однонаправленный характер.

Обсуждение. Результаты проведенного иммунологического исследования не выявили отклонений как в абсолютном содержании лимфоцитов, так и в значениях других показателей лейкоцитарной формулы. Несмотря на это, наблюдается некоторое увеличение расчетного ИИР, что указывает на повышенный уровень фоновой активности иммунитета. Данные изменения, которые проявляются смещением соотношения популяций лейкоцитов в сторону лимфоцитов вследствие компенсаторного сдвига, формирующегося в процессе адаптации к природно-климатическим условиям Севера, являются характерной особенностью иммунного статуса северян [21].

Как известно, для развертывания и контроля вторичного иммунного ответа весьма значима возможность быстрого перехода лимфоцитов на преимущественный путь метаболизма [17]. Важную роль в этом играет регуляция биохимических процессов, которая обеспечивается при помощи как различных белковых молекул, так и низкомолекулярных веществ [14, 15]. Например, белки-регуляторы метаболического перепрограммирования лимфоцитов HIF-1 α и SIRT3 осуществляют контроль гликолиза и окислительного фосфорилирования (OXPHOS) в митохондриях соответственно [18, 19]. Данные внутриклеточные пути отличаются по эффективности и скорости продукции необходимого клетке энергетически емкого аденозинтрифосфата: гликолиз, по сравнению с OXPHOS, более быстрый, но менее эффективный. Именно изменение активности этих путей метаболизма определяет возможность перехода лимфоцитов из одного функционального состояния в другое [16]. На это, в частности, указывает и установленная положительная корреляция между ИИР и соотношением HIF-1 α /SIRT3. Регуляторная субъединица HIF-1 α фактора транскрипции HIF1, благодаря осо-

бенностям метаболизма лимфоцитов, остается стабильной в присутствии кислорода, способствуя процессу аэробного гликолиза [18]. Кроме того, при этом наблюдается снижение митохондриального биогенеза, которое происходит за счет аутофагии, пространственного перераспределения митохондрий, уменьшения генерации ацетил-коэнзима А [22], что негативно сказывается на продукции β -НВ [23], влияющего на экспрессию PGC-1 α [24]. Данные метаболические перестройки направлены на повышение обеспечения энергией и пластическими субстратами процессов, опосредующих развитие иммунного ответа, в частности пролиферацию лимфоцитов, их дифференцировку в эффекторные клетки и последующий синтез соответствующих белков [16]. Регуляторный белок SIRT3 является никотинамидадениндинуклеотид-зависимой деацетилазой, регулирующей активность митохондриальных протеинов путем деацетилирования. Так, SIRT3 деацетилирует и активирует митохондриальный динамин OPA1, стимулирующий процесс слияния митохондрий [25], активирует метаболизм липидов и аминокислот, стимулирует работу ферментов цикла трикарбоновых кислот и комплексов I, III, IV цепи переноса электронов, повышая эффективность OXPHOS [19], которое является значимым для контроля эффекторной фазы развития иммунного ответа и клеточной памяти [14].

Результаты корреляционного анализа показывают, что внутриклеточное содержание ВНиСММ и ОП в лимфоцитах периферической крови преимущественно зависит от уровня регулятора гликолиза HIF-1 α , имеющего прямую взаимосвязь с концентрацией ВНиСММ и обратную – с содержанием ОП. Отрицательный характер связи HIF-1 α с концентрацией ОП обусловлен повышением белкового синтеза в процессе иммунного реагирования, в то время как увеличение содержания ВНиСММ – нарастанием скорости наработки низкомолекулярных соединений в процессе активации HIF-1 α гликолитического пути метаболизма. Это оказывает непосредственное влияние на характер

спектральной кривой супернатантов лимфоцитов, отражающий количественный и качественный состав ВНиСММ.

Изучение метаболической активности лимфоцитов периферической крови имеет ключевое значение для оценки их функционального состояния. Полученные результаты доказывают, что неспецифическим интегративным показателем метаболической активности лимфоцитов периферической крови может служить пул низко- и средномолекулярных веществ,

состав которого находит отражение в профиле спектральной кривой. Данный подход представляется весьма информативным в оценке метаболического статуса лимфоцитов. Стоит отметить, что преимуществами предложенного подхода к анализу клеточного метаболизма являются отсутствие сложных подготовительных манипуляций, доступность необходимых реагентов, обработка результатов в автоматическом режиме и возможность их визуального контроля.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы

1. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации (сообщение первое) // Эфферент. терапия. 1995. Т. 1, № 1. С. 61–64.
2. Малахова М.Я., Zubatkina O.V. Методы верификации донозологических состояний организма // Эфферент. терапия. 2006. Т. 12, № 1. С. 43–50.
3. Винокуров М.М., Савельев В.В., Хлебный Е.С., Кершенгольц Б.М. Клиническое значение комплексной оценки уровня эндогенной интоксикации у больных в инфекционной фазе панкреонекроза // Дальневост. мед. журн. 2011. № 2. С. 21–24.
4. Нургалиева Е.А., Еникеев Д.А., Фаршатова Е.Р., Нагаева Л.В., Александров М.А. Роль эндотоксикоза постреанимационного периода, цитокинового профиля, уровня гликозаминогликанов в механизмах повреждения легочной ткани // Астрахан. мед. журн. 2012. Т. 7, № 3. С. 90–94.
5. Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Воронина Л.П., Полунина Е.А., Севостьянова И.В. Прогностическое значение молекул средней массы у больных хронической обструктивной болезнью легких // Acta Biomedica Scientifica. 2022. Т. 7, № 6. С. 34–44. <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.6.4>
6. Cohen G. Immune Dysfunction in Uremia 2020 // Toxins (Basel). 2020. Vol. 12, № 7. Art. № 439. <https://doi.org/10.3390/toxins12070439>
7. Wagstaff E.L., Heredero Berzal A., Boon C.J.F., Quinn P.M.J., Ten Asbroek A.L.M.A., Bergen A.A. The Role of Small Molecules and Their Effect on the Molecular Mechanisms of Early Retinal Organoid Development // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22, № 13. Art. № 7081. <https://doi.org/10.3390/ijms22137081>
8. Mansouri M., Fussenegger M. Small-Molecule Regulators for Gene Switches to Program Mammalian Cell Behaviour // Chembiochem. 2024. Vol. 25, № 6. Art. № e202300717. <https://doi.org/10.1002/cbic.202300717>
9. Matias M.I., Yong C.S., Foroushani A., Goldsmith C., Mongellaz C., Sezgin E., Levental K.R., Talebi A., Perrault J., Rivière A., Dehairs J., Delos O., Bertand-Michel J., Portais J.-C., Wong M., Marie J.C., Kelekar A., Kinet S., Zimmermann V.S., Levental I., Yvan-Charvet L., Swinnen J.V., Muljo S.A., Hernandez-Vargas H., Tardito S., Taylor N., Dardalhon V. Regulatory T Cell Differentiation Is Controlled by α KG-Induced Alterations in Mitochondrial Metabolism and Lipid Homeostasis // Cell Rep. 2021. Vol. 37, № 5. Art. № 109911. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109911>
10. Hao F., Tian M., Wang H., Li S., Wang X., Jin X., Wang Y., Jiao Y., Tian M. Exercise-Induced β -Hydroxybutyrate Promotes Treg Cell Differentiation to Ameliorate Colitis in Mice // FASEB J. 2024. Vol. 38, № 4. Art. № e23487. <https://doi.org/10.1096/fj.202301686RR>

11. Merry T.L., Chan A., Woodhead J.S.T., Reynolds J.C., Kumagai H., Kim S.-J., Lee C. Mitochondrial-Derived Peptides in Energy Metabolism // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2020. Vol. 319, № 4. P. E659–E666. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00249.2020>
12. de Araujo C.B., Heimann A.S., Remer R.A., Russo L.C., Colquhoun A., Forti F.L., Ferro E.S. Intracellular Peptides in Cell Biology and Pharmacology // *Biomolecules*. 2019. Vol. 9, № 4. Art. № 150. <https://doi.org/10.3390/biom9040150>
13. Lyapina I., Ivanov V., Fesenko I. Peptidome: Chaos or Inevitability // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, № 23. Art. № 13128. <https://doi.org/10.3390/ijms222313128>
14. Khan S., Basu S., Raj D., Lahiri A. Role of Mitochondria in Regulating Immune Response During Bacterial Infection // *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2023. Vol. 374. P. 159–200. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2022.10.004>
15. Ferro E.S., Rioli V., Castro L.M., Fricker L.D. Intracellular Peptides: From Discovery to Function // *EuPA Open Proteom.* 2014. Vol. 3. P. 143–151. <https://doi.org/10.1016/j.euprot.2014.02.009>
16. Rangel Rivera G.O., Knochelmann H.M., Dwyer C.J., Smith A.S., Wyatt M.M., Rivera-Reyes A.M., Thaxton J.E., Paulos C.M. Fundamentals of T Cell Metabolism and Strategies to Enhance Cancer Immunotherapy // *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. Art. № 645242. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.645242>
17. Chapman N.M., Chi H. Metabolic Adaptation of Lymphocytes in Immunity and Disease // *Immunity*. 2022. Vol. 55, № 1. P. 14–30. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.12.012>
18. Taylor C.T., Scholz C.C. The Effect of HIF on Metabolism and Immunity // *Nat. Rev. Nephrol.* 2022. Vol. 18, № 9. P. 573–587. <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00587-8>
19. Zhou L., Pinho R., Gu Y., Radak Z. The Role of SIRT3 in Exercise and Aging // *Cells*. 2022. Vol. 11, № 16. Art. № 2596. <https://doi.org/10.3390/cells11162596>
20. Гребенникова И.В., Лидохова О.В., Макеева А.В., Бердников А.А., Савченко А.П., Блинова Ю.В., Воронцова З.А. Гематологические индексы при COVID-19: ретроспективное исследование // *Вестн. новых мед. технологий. Электрон. изд.* 2022. Т. 16, № 6. С. 87–91. <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2022-6-3-5>
21. Губкина Л.В., Самодова А.В., Добродеева Л.К., Балашова С.Н., Пашиная К.О. Особенности клеточных и гуморальных иммунных реакций у жителей Европейского Севера и Арктики // *Якут. мед. журн.* 2022. № 4(80). С. 87–90. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2022.80.23>
22. Huang X., Zhao L., Peng R. Hypoxia-Inducible Factor 1 and Mitochondria: An Intimate Connection // *Biomolecules*. 2022. Vol. 13, № 1. Art. № 50. <https://doi.org/10.3390/biom13010050>
23. Ma X., Dong Z., Liu J., Ma L., Sun X., Gao R., Pan L., Zhang J., A.D., An J., Hu K., Sun A., Ge J. β -Hydroxybutyrate Exacerbates Hypoxic Injury by Inhibiting HIF-1 α -Dependent Glycolysis in Cardiomyocytes – Adding Fuel to the Fire // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2022. Vol. 36, № 3. P. 383–397. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07267-y>
24. Zhang H., Tang K., Ma J., Zhou L., Liu J., Zeng L., Zhu L., Xu P., Chen J., Wei K., Liang X., Lv J., Xie J., Liu Y., Wan Y., Huang B. Ketogenesis-Generated β -Hydroxybutyrate Is an Epigenetic Regulator of CD8⁺ T-Cell Memory Development // *Nat. Cell Biol.* 2020. Vol. 22, № 1. P. 18–25. <https://doi.org/10.1038/s41556-019-0440-0>
25. Chen H., Liu J., Chen M., Wei Z., Yuan J., Wu W., Wu Z., Zheng Z., Zhao Z., Lin Q., Liu N. SIRT3 Facilitates Mitochondrial Structural Repair and Functional Recovery in Rats After Ischemic Stroke by Promoting OPA1 Expression and Activity // *Clin. Nutr.* 2024. Vol. 43, № 7. P. 1816–1831. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2024.06.001>

References

1. Malakhova M.Ya. Metody biokhimicheskoy registratsii endogennoy intoksikatsii (soobshchenie pervoe) [Methods for Biochemical Registration of Endogenous Intoxication (Report 1)]. *Efferentnaya terapiya*, 1995, vol. 1, no. 1, pp. 61–64.
2. Malakhova M.Ya., Zubatkina O.V. Metody verifikatsii donozologicheskikh sostoyaniy organizma [Verification of Prenosologic Conditions of the Organism]. *Efferentnaya terapiya*, 2006, vol. 12, no. 1, pp. 43–50.
3. Vinokurov M.M., Savel'ev V.V., Khlebnyy E.S., Kershengol'ts B.M. Klinicheskoe znachenie kompleksnoy otsenki urovnya endogennoy intoksikatsii u bol'nykh v infektsionnoy faze pankreonekroza [Clinical Significance of Complex Evaluation of Endogenic Intoxication Level in Patients in the Infected Phase of Pancreatic Necrosis]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*, 2011, no. 2, pp. 21–24.

4. Nurgaleeva E.A., Enikeev D.A., Farshatova E.R., Nagaeva L.V., Aleksandrov M.A. Rol' endotoksikoza postreanimatsionnogo perioda, tsitokinovogo profilya, urovnya glikozaminoglikanov v mekhanizмах povrezhdeniya legochnoy tkani [The Role of Endotoxemia of Postresuscitation Period, Cytokine Type, Level of Glycosaminoglycans in the Mechanisms of Lung Tissue Damage]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*, 2012, vol. 7, no. 3, pp. 90–94.
5. Prokofyeva T.V., Polunina O.S., Voronina L.P., Polunina E.A., Sevostyanova I.V. Prognostic Value of Molecules of Average Mass in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Acta Biomed. Sci.*, 2022, vol. 7, no. 6, pp. 34–44 (in Russ.). <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.6.4>
6. Cohen G. Immune Dysfunction in Uremia 2020. *Toxins (Basel)*, 2020, vol. 12, no. 7. Art. no. 439. <https://doi.org/10.3390/toxins12070439>
7. Wagstaff E.L., Heredero Berzal A., Boon C.J.F., Quinn P.M.J., Ten Asbroek A.L.M.A., Bergen A.A. The Role of Small Molecules and Their Effect on the Molecular Mechanisms of Early Retinal Organoid Development. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 22, no. 13. Art. no. 7081. <https://doi.org/10.3390/ijms22137081>
8. Mansouri M., Fussenegger M. Small-Molecule Regulators for Gene Switches to Program Mammalian Cell Behaviour. *Chembiochem*, 2024, vol. 25, no. 6. Art. no. e202300717. <https://doi.org/10.1002/cbic.202300717>
9. Matias M.I., Yong C.S., Foroushani A., Goldsmith C., Mongellaz C., Sezgin E., Levental K.R., Talebi A., Perrault J., Riviere A., Dehairs J., Delos O., Bertrand-Michel J., Portais J.-C., Wong M., Marie J.C., Kelekar A., Kinet S., Zimmermann V.S., Levental I., Yvan-Charvet L., Swinnen J.V., Muljo S.A., Hernandez-Vargas H., Tardito S., Taylor N., Dardalhon V. Regulatory T Cell Differentiation Is Controlled by α KG-Induced Alterations in Mitochondrial Metabolism and Lipid Homeostasis. *Cell Rep.*, 2021, vol. 37, no. 5. Art. no. 109911. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109911>
10. Hao F., Tian M., Wang H., Li S., Wang X., Jin X., Wang Y., Jiao Y., Tian M. Exercise-Induced β -Hydroxybutyrate Promotes Treg Cell Differentiation to Ameliorate Colitis in Mice. *FASEB J.*, 2024, vol. 38, no. 4. Art. no. e23487. <https://doi.org/10.1096/fj.202301686RR>
11. Merry T.L., Chan A., Woodhead J.S.T., Reynolds J.C., Kumagai H., Kim S.-J., Lee C. Mitochondrial-Derived Peptides in Energy Metabolism. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2020, vol. 319, no. 4, pp. E659–E666. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00249.2020>
12. de Araujo C.B., Heimann A.S., Remer R.A., Russo L.C., Colquhoun A., Forti F.L., Ferro E.S. Intracellular Peptides in Cell Biology and Pharmacology. *Biomolecules*, 2019, vol. 9, no. 4. Art. no. 150. <https://doi.org/10.3390/biom9040150>
13. Lyapina I., Ivanov V., Fesenko I. Peptidome: Chaos or Inevitability. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 22, no. 23. Art. no. 13128. <https://doi.org/10.3390/ijms222313128>
14. Khan S., Basu S., Raj D., Lahiri A. Role of Mitochondria in Regulating Immune Response During Bacterial Infection. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.*, 2023, vol. 374, pp. 159–200. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2022.10.004>
15. Ferro E.S., Rioli V., Castro L.M., Fricker L.D. Intracellular Peptides: From Discovery to Function. *EuPA Open Proteom.*, 2014, vol. 3, pp. 143–151. <https://doi.org/10.1016/j.euprot.2014.02.009>
16. Rangel Rivera G.O., Knochelmann H.M., Dwyer C.J., Smith A.S., Wyatt M.M., Rivera-Reyes A.M., Thaxton J.E., Paulos C.M. Fundamentals of T Cell Metabolism and Strategies to Enhance Cancer Immunotherapy. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12. Art. no. 645242. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.645242>
17. Chapman N.M., Chi H. Metabolic Adaptation of Lymphocytes in Immunity and Disease. *Immunity*, 2022, vol. 55, no. 1, pp. 14–30. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.12.012>
18. Taylor C.T., Scholz C.C. The Effect of HIF on Metabolism and Immunity. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2022, vol. 18, no. 9, pp. 573–587. <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00587-8>
19. Zhou L., Pinho R., Gu Y., Radak Z. The Role of SIRT3 in Exercise and Aging. *Cells*, 2022, vol. 11, no. 16. Art. no. 2596. <https://doi.org/10.3390/cells11162596>
20. Grebennikova I.V., Lidokhova O.V., Makeeva A.V., Berdnikov A.A., Savchenko A.P., Blinova Yu.V., Vorontsova Z.A. Gematologicheskie indeksy pri COVID-19: retrospektivnoe issledovanie [Hematological Indices in Covid-19: A Retrospective Study]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie*, 2022, vol. 16, no. 6, pp. 87–91. <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2022-6-3-5>
21. Gubkina L.V., Samodova A.V., Dobrodeeva L.K., Balashova S.N., Pashinskaya K.O. Features of Cellular and Humoral Immune Reactions in the Inhabitants of the European North and the Arctic. *Yakut Med. J.*, 2022, no. 4, pp. 82–85. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2022.80.23>

22. Huang X., Zhao L., Peng R. Hypoxia-Inducible Factor 1 and Mitochondria: An Intimate Connection. *Biomolecules*, 2022, vol. 13, no. 1. Art. no. 50. <https://doi.org/10.3390/biom13010050>

23. Ma X., Dong Z., Liu J., Ma L., Sun X., Gao R., Pan L., Zhang J., A D., An J., Hu K., Sun A., Ge J. β -Hydroxybutyrate Exacerbates Hypoxic Injury by Inhibiting HIF-1 α -Dependent Glycolysis in Cardiomyocytes – Adding Fuel to the Fire? *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2022, vol. 36, no. 3, pp. 383–397. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07267-y>

24. Zhang H., Tang K., Ma J., Zhou L., Liu J., Zeng L., Zhu L., Xu P., Chen J., Wei K., Liang X., Lv J., Xie J., Liu Y., Wan Y., Huang B. Ketogenesis-Generated β -Hydroxybutyrate Is an Epigenetic Regulator of CD8⁺ T-Cell Memory Development. *Nat. Cell Biol.*, 2020, vol. 22, no. 1, pp. 18–25. <https://doi.org/10.1038/s41556-019-0440-0>

25. Chen H., Liu J., Chen M., Wei Z., Yuan J., Wu W., Wu Z., Zheng Z., Zhao Z., Lin Q., Liu N. SIRT3 Facilitates Mitochondrial Structural Repair and Functional Recovery in Rats After Ischemic Stroke by Promoting OPA1 Expression and Activity. *Clin. Nutr.*, 2024, vol. 43, no. 7, pp. 1816–1831. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2024.06.001>

Поступила в редакцию 05.03.2025 / Одобрена после рецензирования 09.06.2025 / Принята к публикации 11.06.2025.
Submitted 5 March 2025 / Approved after reviewing 9 June 2025 / Accepted for publication 11 June 2025.