

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-67709
выдано 10 ноября 2016 года
Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Подписной индекс журнала – 82797

Главный редактор **А.О. Марьяндышев**

Редакционная коллегия:

Н.М. Антонова (София, Болгария),
Ю.В. Архипенко (Москва, Россия),
М.М. Безруких (Москва, Россия),
Р.В. Бузинов (г. Архангельск, Россия),
Ю.А. Владимиров (Москва, Россия),
А.В. Грибанов (г. Архангельск, Россия),
А.Б. Гудков (г. Архангельск, Россия),
В.В. Зинчук (г. Гродно, Беларусь),
М.Ф. Казанова (г. Колумбия, Южная Каролина, США),
И.С. Кожевникова (отв. ред.) (г. Архангельск, Россия),
Е.Б. Лысков (г. Евле, Швеция),
А.Л. Максимов (г. Магадан, Россия),
М. Паасуке (г. Тарту, Эстония),
М.Н. Панков (зам. гл. ред.) (г. Архангельск, Россия),
Л.В. Поскотинова (зам. гл. ред.) (г. Архангельск, Россия),
Л.В. Соколова (г. Архангельск, Россия),
С.И. Сороко (Санкт-Петербург, Россия),
В.А. Ткачук (Москва, Россия),
Е.В. Угрюмова (отв. секретарь) (г. Архангельск, Россия),
Т. Ульрикс (Берлин, Германия),
М.М. Филиппов (Киев, Украина),
В.Х. Хавинсон (Санкт-Петербург, Россия),
А.В. Шабров (Санкт-Петербург, Россия),
А.С. Шаназаров (Бишкек, Кыргызстан),
Л.С. Щёголева (г. Архангельск, Россия)

Редакционный совет:

Ю.В. Агафонов (г. Архангельск, Россия),
М.В. Балыкин (г. Ульяновск, Россия),
А.Н. Баранов (г. Архангельск, Россия),
Н.А. Бебякова (г. Архангельск, Россия),
Е.Р. Бойко (г. Сыктывкар, Россия),
М.И. Бочаров (г. Сыктывкар, Россия),
Т.В. Волокитина (г. Архангельск, Россия),
Л.К. Добродеева (г. Архангельск, Россия),
Л.И. Иржак (г. Сыктывкар, Россия),
В.И. Корчин (г. Ханты-Мансийск, Россия),
С.Г. Кривошеков (г. Новосибирск, Россия),
А.Ю. Мейгал (г. Петрозаводск, Россия),
А.А. Мельников (г. Ярославль, Россия),
И.А. Новикова (г. Архангельск, Россия),
С.В. Нотова (г. Оренбург, Россия),
А.С. Сарычев (г. Архангельск, Россия),
А.Г. Соловьев (г. Архангельск, Россия),
С.Г. Суханов (г. Архангельск, Россия),
И.А. Тихомирова (г. Ярославль, Россия),
В.И. Торшин (Москва, Россия),
В.И. Циркин (г. Киров, Россия),
Л.С. Чутко (Санкт-Петербург, Россия),
С.Н. Шилов (г. Красноярск, Россия)

Том 10, № 1
2022

СОДЕРЖАНИЕ

ФИЗИОЛОГИЯ

- Кострова Г.Н., Малявская С.И., Лебедев А.В.** Обеспеченность витамином D жителей г. Архангельска в разные сезоны года.... 5
- Николаева Е.Н., Колосова О.Н., Алексеева В.А., Гурьева А.Б.** Особенности регуляции ритма сердца у подростков разных этнических групп в условиях Северо-Востока России..... 15
- Шарапов А.Н., Адамовская О.Н., Догадкина С.Б., Ермакова И.В., Кмить Г.В., Рублева Л.В.** Адаптация сердечно-сосудистой и эндокринной систем младших школьников к когнитивной нагрузке при выполнении теста на ноутбуке.... 24

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Загдын З.М., Цветков В.В., Чжао И.** Impact of TB Prevention Measures and Capacity of TB Facilities on HIV/TB Incidence in the Russian Arctic = Влияние мер по профилактике туберкулеза и возможностей противотуберкулезных учреждений на заболеваемость ВИЧ/ТБ в Российской Арктике..... 34

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

- Филиппова С.Ю., Ситковская А.О., Ващенко Л.Н., Кечеджиева Э.Э., Дашкова И.Р., Аушева Т.В., Пржедецкий Ю.В.** Применение покрытия из силикона для получения клеточных сфероидов методом висячей капли..... 44

СОДЕРЖАНИЕ

Индексируется в: Размещается в:

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
eLIBRARY.RU

РУКОНТ

INFOBASE INDEX

CYBERLENINKA

Crossref

Издательский
дом
ЛАНЬ
www.e.lanbook.com
электронно-библиотечная система

Редактор
А.В. Крюкова

Ведущий редактор
И.В. Кузнецова

Переводчик
С.В. Бирюкова

Документовед
Е.В. Андреева

Верстка
Е.Б. Красновой

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных журналов ВАК для опубликования основных научных результатов диссертаций в области физиологии, медико-биологических и медико-профилактических наук.

Адрес издателя:
163002, г. Архангельск,
наб. Северной Двины, д. 17
Тел.: +7(8182) 21-61-21
E-mail: vestnik@narfu.ru;
vestnik.med@narfu.ru

Выход в свет 22.02.2022.
Бумага писчая. Формат 84×108 1/16.
Усл. печ. л. 9,03. Уч.-изд. л. 7,54.
Тираж 250 экз. Заказ № 7874.

Адрес типографии:
Издательский дом
имени В.Н. Булатова САФУ
163060, Архангельск, ул. Урицкого, д. 56
© САФУ имени М.В. Ломоносова, 2022

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Красникова О.В., Кондратьева А.Р., Бадю С.К., Медяник И.А., Гордцов А.С. Потенциальные диагностические биомаркеры глиом в жидких средах организма..... 52

Сергейчик О.И., Ярославская Е.И., Плюснин А.В. Влияние факторов внешней среды на риск сердечно-сосудистых заболеваний населения Арктики..... 64

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Грибанова О.Г., Горячева М.В., Михеева О.О., Мотина Н.В. Changes in the Adrenal Medulla of Maral Does During the Year = Изменения структуры мозгового вещества надпочечных желез самок марала в течение года..... 73

Мамаева А.В., Шилов С.Н., Лисова Н.А., Бедерева Н.С., Беляева О.Л. Комплексный подход к коррекции зрительного восприятия у детей с интеллектуальной и сенсомоторной недостаточностью..... 78

К сведению авторов..... 84

Registration certificate PI no. FS 77-67709
issued on November 10, 2016 by the Federal
Service for Supervision in the Sphere
of Communications, Information Technology and Mass
Communications (Roskomnadzor)

Subscriptional index of the journal – 82797

Editor in Chief **A.O. Maryandyshev**

Editorial Board:

N.M. Antonova (Sofia, Bulgaria),
Yu.V. Arkhipenko (Moscow, Russia),
M.M. Bezrukikh (Moscow, Russia),
R.V. Buzinov (Arkhangelsk, Russia),
Yu.A. Vladimirov (Moscow, Russia),
A.V. Gribanov (Arkhangelsk, Russia),
A.B. Gudkov (Arkhangelsk, Russia),
V.V. Zinchuk (Grodno, Belarus),
M.F. Casanova (Columbia, South Carolina, USA),
I.S. Kozhevnikova (Executive Editor) (Arkhangelsk, Russia),
E.B. Lyskov (Gävle, Sweden),
A.L. Maksimov (Magadan, Russia),
M. Pääsuke (Tartu, Estonia),
M.N. Pankov (Deputy Editor in Chief) (Arkhangelsk, Russia),
L.V. Poskotinova (Deputy Editor in Chief) (Arkhangelsk, Russia),
L.V. Sokolova (Arkhangelsk, Russia),
S.I. Soroko (St. Petersburg, Russia),
V.A. Tkachuk (Moscow, Russia),
E.V. Ugrumova (Executive Secretary) (Arkhangelsk, Russia),
T. Ulrichs (Berlin, Germany),
M.M. Filippov (Kiev, Ukraine),
V.Kh. Khavinson (St. Petersburg, Russia),
A.V. Shabrov (St. Petersburg, Russia),
A.S. Shanazarov (Bishkek, Kyrgyzstan),
L.S. Shchegoleva (Arkhangelsk, Russia)

Editorial Council:

Yu.V. Agafonov (Arkhangelsk, Russia),
M.V. Balykin (Ulyanovsk, Russia),
A.N. Baranov (Arkhangelsk, Russia),
N.A. Bebyakova (Arkhangelsk, Russia),
E.R. Boyko (Syktyvkar, Russia),
M.I. Bocharov (Syktyvkar, Russia),
T.V. Volokitina (Arkhangelsk, Russia),
L.K. Dobrodeeva (Arkhangelsk, Russia),
L.I. Irzhak (Syktyvkar, Russia),
V.I. Korchin (Khanty-Mansiysk, Russia),
S.G. Krivoshchekov (Novosibirsk, Russia),
A.Yu. Meygal (Petrozavodsk, Russia),
A.A. Melnikov (Yaroslavl, Russia),
I.A. Novikova (Arkhangelsk, Russia),
S.V. Notova (Orenburg, Russia),
A.S. Sarychev (Arkhangelsk, Russia),
A.G. Solovyov (Arkhangelsk, Russia),
S.G. Sukhanov (Arkhangelsk, Russia),
I.A. Tikhomirova (Yaroslavl, Russia),
V.I. Torshin (Moscow, Russia),
V.I. Tsirkin (Kirov, Russia),
L.S. Chutko (St. Petersburg, Russia),
S.N. Shilov (Krasnoyarsk, Russia)

**Vol. 10, no. 1
2022**

CONTENTS

PHYSIOLOGY

Kostrova G.N., Malyavskaya S.I., Lebedev A.V. Vitamin D
Levels in Residents of Arkhangelsk During Different Seasons of
the Year..... 5

Nikolaeva E.N., Kolosova O.N., Alekseeva V.A., Gur'eva A.B.
Heart Rate Regulation in Adolescents of Different Ethnic Groups
in Northeast Russia..... 15

**Sharapov A.N., Adamovskaya O.N., Dogadkina S.B.,
Ermakova I.V., Kmit' G.V., Rubleva L.V.** Adaptation of the
Cardiovascular and Endocrine Systems of Primary School
Children to Cognitive Load When Performing a Test on a Laptop 24

PREVENTIVE MEDICINE

Zagdyn Z.M., Tsvetkov V.V., Zhao Y. Impact of TB Prevention
Measures and Capacity of TB Facilities on HIV/TB Incidence in
the Russian Arctic..... 34

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

**Filippova S.Yu., Sitkovskaya A.O., Vashchenko L.N.,
Kechedzhieva E.E., Dashkova I.R., Ausheva T.V.,
Przhedetskiy Yu.V.** Application of Silicone Coating for Obtaining
Cell Spheroids Using the Hanging Drop Method..... 44

CONTENTS

Indexed in:



Included in:



Editor

A.V. Kryukova

Managing Editor

I.V. Kuznetsova

Translator

S.V. Biryukova

Document Manager

E.V. Andreyeva

Make-up by

E.B. Krasnova

The journal is included by the Higher Attestation Commission in the list of reviewed scientific journals publishing major scientific results of theses for academic degrees in the fields of physiology, medical and biological sciences, and medical and prevention sciences.

Publisher's address:

nab. Severnoy Dviny 17, Arkhangelsk, 163002

Phone: +7 (8182) 21-61-21

E-mail: vestnik@narfu.ru;

vestnik.med@narfu.ru

Publication date 22.02.2022.

Writing paper. Format 84x108 ¹/₁₆.

Conv. printer's sh. 9.03.

Acad. publ. sh. 7.54.

Circulation 250 copies. Order no. 7874.

Printer's address

NArFU Publishing House named after V.N. Bulatov

ul. Uritskogo 56, Arkhangelsk, 163060

© NArFU named after M.V. Lomonosov, 2022

REVIEW ARTICLES

Krasnikova O.V., Kondrat'eva A.R., Badu S.Q., Medyanik I.A., Gordetsov A.S. Potential Diagnostic Biomarkers of Glioma in the Liquid Media of the Body..... 52

Sergeychik O.I., Yaroslavskaya E.I., Plyusnin A.V. Impact of Environmental Factors on the Risk of Cardiovascular Disease in the Population of the Arctic..... 64

NOTES

Gribanova O.G., Goryacheva M.V., Mikheeva O.O., Motina N.V. Changes in the Adrenal Medulla of Maral Does During the Year..... 73

Mamaeva A.V., Shilov S.N., Lisova N.A., Bedereva N.S., Belyaeva O.L. A Comprehensive Approach to Correcting Visual Perception in Children with Intellectual and Sensorimotor Deficiency..... 78

Information for Authors..... 84

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D ЖИТЕЛЕЙ г. АРХАНГЕЛЬСКА В РАЗНЫЕ СЕЗОНЫ ГОДА

Г.Н. Кострова* ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3132-6439>

С.И. Малявская* ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2521-0824>

А.В. Лебедев* ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1865-6748>

*Северный государственный медицинский университет
(г. Архангельск)

Проживание в высоких широтах является фактором риска развития дефицита витамина D. Данные литературы указывают на невозможность синтеза витамина D в коже жителей северных регионов на протяжении большей части года. Представляется актуальным изучение обеспеченности витамином D населения Арктической зоны РФ в разные сезоны года, что и являлось **целью** настоящего исследования. **Материалы и методы.** Проведена оценка уровней 25(OH)D в сыворотке крови 913 жителей г. Архангельска (64° с. ш.) на протяжении трех сезонов года: зима, весна, осень. В исследование были включены: дети 7–8 лет – 191 человек, из них 107 мальчиков, 84 девочки; подростки 13–17 лет – 403 человека, из них 167 мальчиков и 236 девочек; лица юношеского возраста (18–22 лет) – 260 человек, из них 58 юношей, 202 девушки; взрослые в возрасте 24–65 лет – 59 человек, из них 12 мужчин и 47 женщин. **Результаты.** Выявлена низкая обеспеченность витамином D жителей г. Архангельска, соответствующая уровню дефицита, на протяжении всех трех сезонов. Медианное значение концентрации 25(OH)D зимой – 16,3 (12,0–21,8) нг/мл, весной – 16,9 (12,8–22,9) нг/мл и осенью – 15,8 (11,4–20,2) нг/мл. Доля лиц с нормальным уровнем 25(OH)D составила: зимой – менее 1 %, весной – 8 %, осенью – 2 %. Зависимости концентрации 25(OH)D от средней продолжительности светового дня и значимых различий уровней 25(OH)D в разные сезоны года не установлено. Полученные результаты, вероятно, обусловлены незначительным количеством времени пребывания обследуемых на открытом воздухе в светлое время суток на протяжении трех сезонов года. Требуется продолжение изучения вклада различных факторов, влияющих на уровень 25(OH)D: длительности пребывания на открытом воздухе, уровня физической активности, потребления витамина D из пищи.

Ключевые слова: обеспеченность витамином D, дефицит витамина D, 25(OH)D, сезоны года, жители Арктической зоны РФ.

Ответственный за переписку: Кострова Галина Николаевна, адрес: 163000, г. Архангельск, просп. Троицкий, д. 51; e-mail: kostrovagn@yandex.ru

Для цитирования: Кострова Г.Н., Малявская С.И., Лебедев А.В. Обеспеченность витамином D жителей г. Архангельска в разные сезоны года // Журн. мед.-биол. исследований. 2022. Т. 10, № 1. С. 5–14. DOI: 10.37482/2687-1491-Z085

Дефицит витамина D широко изучается во всем мире [1]. Роль витамина D в различных физиологических и патофизиологических процессах подтверждена многочисленными исследованиями [2]. Результаты метаанализов показывают, что низкий уровень витамина D тесно связан с повышенным риском смерти от всех причин [3]. Продолжаются исследования взаимосвязи дефицита витамина D и развития различных заболеваний (рак, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания) [1], иммуномодулирующих эффектов данного витамина [4] и его роли в процессах системного воспаления и оксидативного стресса [5]. Наблюдательные исследования демонстрируют важность поддержания нормального уровня обеспеченности витамином D для снижения рисков здоровью как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Это особенно актуально для жителей арктических регионов, у которых ухудшение показателей здоровья связано с развитием «синдрома полярного напряжения» [6, 7]. Изучение обеспеченности витамином D населения в климатогеографических условиях арктических регионов будет способствовать разработке мер по профилактике и коррекции дефицита витамина D и укреплению здоровья населения.

С физиологической точки зрения главным источником витамина D является кожный синтез. Вклад пищевых источников тоже важен, однако ежедневный рацион питания большинства людей редко включает продукты, богатые витамином D (например, жирные сорта рыбы, печень трески) [8–12]. Витамин D₃ (холекальциферол) синтезируется в коже из 7-дегидрохолестерина (провитамина D) при воздействии ультрафиолетовых (УФ) лучей солнечного света (длины волн 290–320 нм). На эффективность кожного синтеза холекальциферола оказывает влияние ряд факторов: время года, погода, географическая широта местности, высота над уровнем моря, время суток, тип одежды, площадь открытой поверхности тела, использование солнцезащитного крема и тип кожи, возраст, степень пигментации

кожи [13]. По мнению J.J. Neville et al. [13], наиболее важным фактором является количество и качество УФ-излучения, попадающего на кожу.

Атмосферные, климатические и географические факторы оказывают большое влияние на количество УФ-излучения, достигающего земли. С увеличением зенитного угла солнца доля УФ-лучей, проникающих через атмосферу, снижается [14]. В высоких широтах возрастание зенитного угла приводит не только к уменьшению общего УФ-излучения, но и к увеличению его рассеяния, снижению УФ-излучения средневолнового диапазона, необходимого для синтеза витамина D [14]. Анализ УФ-излучения в Европе показал наличие так называемой витамин-D-дефицитной зимы – периода, когда отсутствуют условия для синтеза витамина D в коже (он составляет от 2 месяцев в году на широте 37° N до 8 месяцев на широте 69° N) [15]. Результаты оценки обеспеченности витамином D жителей северных стран Европы и России указывают на наличие сезонных колебаний уровней 25(OH)D: более высокие уровни фиксируются летом и в начале осени, самые низкие – в зимний период [16–18].

Архангельск расположен на широте 64°33' N – в зоне УФ-дефицита. Климат данной территории характеризуется небольшим количеством солнечных дней в году и низкими среднемесячными температурами даже в летние месяцы. Цель настоящего исследования – оценить обеспеченность витамином D жителей г. Архангельска в различные сезоны года: зима, весна, осень. Изучение влияния сезона года на обеспеченность витамином D в г. Архангельске ранее не проводилось.

Материалы и методы. Проведено поперечное (одномоментное) неконтролируемое исследование. Критерии включения: проживание в г. Архангельске; возраст 7–65 лет; наличие информированного согласия родителей и ребенка / взрослого на участие в исследовании. Критерии невключения: наличие органи-

ческой патологии, генетических синдромов, нарушений печеночной и почечной функции (желтуха, диарея), нарушений психического развития.

В исследовании приняли участие 913 человек (344 – мужского пола и 569 – женского) в возрасте от 7 до 65 лет (медиана возраста составила 14,5 лет). Обследуемые были распределены на следующие возрастные группы: дети 7–8 лет – 191 человек, из них 107 мальчиков, 84 девочки; подростки 13–17 лет – 403 человека, из них 167 мальчиков, 236 девочек; лица юношеского возраста (18–22 лет) – 260 человек, из них 58 юношей, 202 девушки; взрослые в возрасте 24–65 лет – 59 человек, из них 12 мужчин, 47 женщин. Дети в возрасте 7–17 лет – здоровые учащиеся детских общеобразовательных учреждений г. Архангельска, лица юношеского возраста – студенты высших учебных заведений г. Архангельска, взрослые старше 24 лет – врачи и сотрудники лечебно-профилактических учреждений г. Архангельска.

Исследование проводилось на протяжении трех сезонов года: весенний период (март–май 2013 года, март–май 2014 года), осенний период (октябрь–ноябрь 2013 года), зимний период (январь–февраль 2016 года). Продолжительность светового дня определялась как среднее значение для сезона исследования. Для расчета продолжительности светового дня использовался калькулятор <http://www.hmn.ru/>. Длительность светового дня для г. Архангельска варьировала от минимальной в декабре (4 ч 28 мин) до максимальной в мае (18 ч 34 мин).

В рамках исследования были проведены анкетирование, направленное на изучение факторов образа жизни, и оценка концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови. Данные лиц, сообщивших о приеме препаратов витамина D при анкетировании, были исключены из дальнейшего анализа.

Количественное определение 25-ОН витамина D – 25(ОН)D в сыворотке крови осуществляли методом иммуноферментного анализа

(ELISA, DRG Instruments GmbH, Германия). Предел определения – 1,9 нг/мл. Кровь забирала путем венопункции из локтевой вены в одноразовые системы Vacutainer (Bodywin, Китай) утром (8–9 ч.) после 12–14-часового голодания. Обследование проводили однократно.

Обеспеченность витамином D оценивали на основании следующих критериев: содержание 25(ОН)D в пределах 30–80 нг/мл считали нормальным, 20–29 нг/мл – показателем недостаточности, 10–19 нг/мл – дефицита, а менее 10 нг/мл – тяжелого дефицита [19].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Stata (StataCorp, США). Анализ нормальности распределения значений исследованных признаков выполняли при помощи критерия Шапиро–Уилка. Количественные данные представлены в виде медианы (*Me*), 25-го и 75-го перцентилей (Q_1 – Q_3). Для вычисления зависимостей между номинальными переменными применяли кросстабуляционный анализ, статистическую значимость различий определяли по критерию χ^2 Пирсона. При множественном сравнении независимых групп использовали тест Крускала–Уоллиса с поправкой Бонферрони, при парных сравнениях – критерий Манна–Уитни. Для анализа взаимосвязи между концентрацией 25(ОН)D и продолжительностью светового дня использовали коэффициент корреляции Спирмена, линейный регрессионный анализ. Критическим уровнем статистической значимости был принят $p < 0,05$.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (протокол № 04/5-13 от 22.05.2013).

Результаты. Концентрация 25(ОН)D в общей выборке жителей г. Архангельска составила 16,5 (12,2–21,8) нг/мл, зимой – 16,3 (12,0–21,8) нг/мл, весной – 16,9 (12,8–22,9) нг/мл и осенью – 15,8 (11,4–20,2) нг/мл. Показатели разных возрастных групп по сезонам года представлены в *табл. 1*.

Установлено, что независимо от сезона года медианные значения содержания 25(OH)D в сыворотке крови жителей г. Архангельска соответствовали дефициту витамина D – варьировали от 10 до 20 нг/мл. Уровни 25(OH)D у школьников 7–8 лет составили 14,4 (10,0–21,2) нг/мл, у подростков 13–17 лет – 15,7 (12,2–19,2) нг/мл,

у лиц юношеского возраста – 20,3 (14,9–26,3) нг/мл, у взрослых – 19,4 (13,2–23,5) нг/мл. Выявлена в целом низкая обеспеченность витамином D участников исследования: от 87 до 99 % лиц в разных возрастных группах имели значения содержания 25(OH)D ниже нормы (табл. 2).

Таблица 1

**ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ 25(OH)D В СЫВОРОТКЕ КРОВИ
ЖИТЕЛЕЙ г. АРХАНГЕЛЬСКА ПО СЕЗОНАМ ГОДА**
**DYNAMICS OF SERUM 25(OH)D LEVELS IN ARKHANGELSK RESIDENTS
BY SEASONS OF THE YEAR**

Возрастная группа	Зима		Весна		Осень	
	<i>n</i>	25(OH)D, <i>Me (Q₁–Q₃)</i> , нг/мл	<i>n</i>	25(OH)D, <i>Me (Q₁–Q₃)</i> , нг/мл	<i>n</i>	25(OH)D, <i>Me (Q₁–Q₃)</i> , нг/мл
Дети 7–8 лет (<i>n</i> = 191)	32	13,8 (9,6–16,9)	157	14,6 (10,1–22,7)	2	14,7 (14,7)
Подростки 13–17 лет (<i>n</i> = 403)	96	16,6 (12,3–20,7)	192	15,2 (12,7–17,8)	115	16,3 (11,3–20,2)
Лица юношеского возраста (18–22 года; <i>n</i> = 260)	0	–	260	20,3 (14,9–26,3)	0	–
Взрослые 24–65 лет (<i>n</i> = 59)	59	19,4 (13,2–23,6)	0	–	0	–

Примечание. Долгота дня в зимний период составила 6 ч 9 мин, в весенний – 15 ч 10 мин, в осенний – 8 ч 4 мин.

Таблица 2

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИТЕЛЕЙ г. АРХАНГЕЛЬСКА
ПО СТЕПЕНИ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D НЕЗАВИСИМО ОТ СЕЗОНА ГОДА, % (чел.)**
**DISTRIBUTION OF ARKHANGELSK RESIDENTS BY VITAMIN D LEVEL
IRRESPECTIVE OF THE SEASON, % (people)**

Возрастная группа	Степень обеспеченности витамином D			
	Тяжелый дефицит (<10 нг/мл)	Дефицит (10–19 нг/мл)	Недостаточность (20–29 нг/мл)	Норма (≥ 30 нг/мл)
Дети 7–8 лет (<i>n</i> = 191)	24,6 (47)	46,6 (89)	19,4 (37)	9,4 (18)
Подростки 13–17 лет (<i>n</i> = 403)	14,1 (57)	68,2 (275)	16,6 (67)	1,0 (4)
Лица юношеского возраста (18–22 года; <i>n</i> = 260)	8,9 (23)	40,0 (104)	33,8 (88)	17,3 (45)
Взрослые 24–65 лет (<i>n</i> = 59)	5,0 (3)	45,8 (27)	47,5 (28)	1,7 (1)
Вся выборка (<i>n</i> = 913)	14,2 (130)	54,2 (495)	24,1 (220)	7,5 (68)

Распределение участников в зависимости от степени выраженности недостаточности витамина D по сезонам представлено на *рис. 1*.

доля лиц с нормальным уровнем витамина D была катастрофически низкой в течение всех трех сезонов и не превышала 8 %.

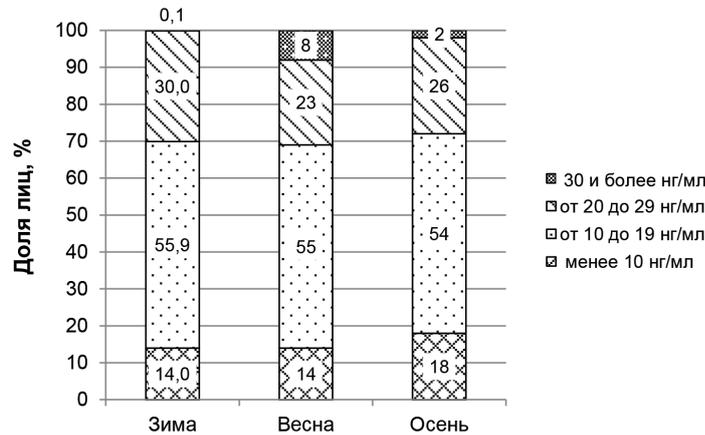


Рис. 1. Распределение жителей г. Архангельска 7–65 лет по степени обеспеченности витамином D в разные сезоны года

Fig. 1. Distribution of Arkhangelsk residents aged 7–65 years by vitamin D level during different seasons of the year

Доля обследованных с уровнем 25(OH)D от 0 до 10 нг/мл, соответствующим тяжелому дефициту, оставалась примерно одинаковой независимо от сезона года (14–18 %).

При этом медианных значений содержания 25(OH)D в сыворотке крови в целом по выборке в разные сезоны года (*рис. 2*) не выявило статистически значимых различий ($p = 0,149$).

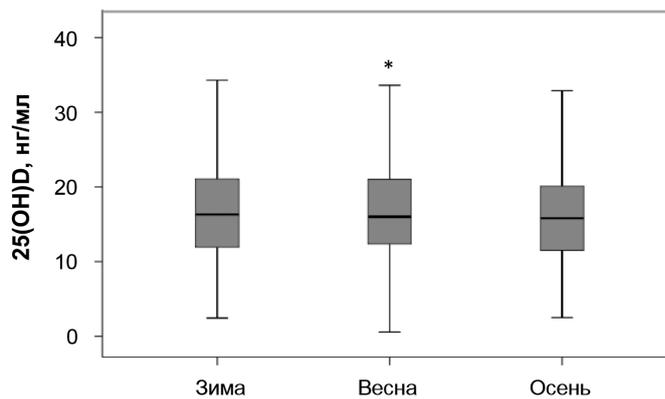


Рис. 2. Сравнение концентраций 25(OH)D в сыворотке крови жителей г. Архангельска 7–65 лет в разные сезоны года

Fig. 2. Comparison of serum 25(OH)D levels in Arkhangelsk residents aged 7–65 years during different seasons of the year

При этом доля лиц с нормальным уровнем 25(ОН)D весной была значимо выше, чем зимой и осенью (χ^2 -тест, $p = 0,0004$ и $p = 0,0052$ соответственно). Корреляционной взаимосвязи между средней продолжительностью дня в течение сезона и уровнем 25(ОН)D не выявлено.

Обсуждение. Наши данные демонстрируют низкую обеспеченность витамином D жителей г. Архангельска всех возрастных групп. Подобные результаты получены в других исследованиях, проведенных на территории России [11, 20, 21]. Данное исследование не выявило зависимости уровней 25(ОН)D от сезона года. Аналогичные данные были получены A. Ramnemark et al. [22], которые связывают это со сниженным влиянием солнечного света на синтез витамина D в коже в условиях городской среды [9, 22]. Отсутствие влияния широты на уровень 25(ОН)D отмечено как зарубежными [22], так и российскими исследователями, в частности показано, что по содержанию 25(ОН)D проживающие в городах и поселках северяне РФ в целом не отличаются от жителей умеренной полосы России [23]. Диетические привычки [8, 22, 24] и применение добавок, содержащих витамин D, могут быть более значимы, чем уровень инсоляции. На это указывают результаты многоцентрового исследования в странах Европы, которое установило, что обеспеченность витамином D у жителей Финляндии и Швеции выше, чем у итальянцев [25].

В то же время А.И. Козлов, Г.Г. Вершубская [23] продемонстрировали, что концентрация 25(ОН)D у коренного и пришлого населения

высокоширотных регионов отражает сезонные изменения уровня естественного освещения. Показано, что уровень витамина D снижается на протяжении зимнего периода и достигает минимума в феврале, уже после окончания полярной ночи. Также наличие сезонных колебаний содержания витамина D было установлено в исследовании, проведенном в Дании, которое выявило более высокие концентрации 25(ОН)D в конце лета и осенью, более низкие – в конце зимы и весной [18].

Несмотря на то, что мы не зафиксировали значимых различий концентрации 25(ОН)D в крови жителей г. Архангельска в зависимости от сезона года, весной были обнаружены более широкий диапазон концентраций 25(ОН)D и более высокая доля обследованных, имеющих нормальный уровень 25(ОН)D. В целом монотонно низкие уровни 25(ОН)D на протяжении трех сезонов в нашем исследовании, вероятно, обусловлены факторами образа жизни участников, в частности недостаточной длительностью пребывания на открытом воздухе. Нами не проводилась оценка концентрации 25(ОН)D в летний период и в начале осени, что может быть одной из причин отсутствия сезонных различий.

Таким образом, нами не выявлено влияния продолжительности светового дня на концентрацию 25(ОН)D. Требуется продолжение данного исследования, направленное на оценку влияния факторов образа жизни (длительность пребывания на открытом воздухе, двигательная активность, питание) на уровень 25(ОН)D.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Amrein K., Scherkl M., Hoffmann M., Neuwersch-Sommeregger S., Köstenberger M., Tmava Berisha A., Martucci G., Pilz S., Malle O. Vitamin D Deficiency 2.0: An Update on the Current Status Worldwide // Eur. J. Clin. Nutr. 2020. Vol. 74, № 11. P. 1498–1513. DOI: [10.1038/s41430-020-0558-y](https://doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y)
2. Dominguez L.J., Farruggia M., Veronese N., Barbagallo M. Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment // Metabolites. 2021. Vol. 11, № 4. Art. № 255. DOI: [10.3390/metabo11040255](https://doi.org/10.3390/metabo11040255)

3. Gaksch M., Jorde R., Grimnes G., Joakimsen R., Schirmer H., Wilsgaard T., Mathiesen E.B., Njølstad I., Løchen M.L., März W., Kleber M.E., Tomaschitz A., Grubler M., Eiriksdottir G., Gudmundsson E.F., Harris T.B., Cotch M.F., Aspelund T., Gudnason V., Rutters F., Beulens J.W., van 't Riet E., Nijpels G., Dekker J.M., Grove-Laugesen D., Rejnmark L., Busch M.A., Mensink G.B., Scheidt-Nave C., Thamm M., Swart K.M., Brouwer I.A., Lips P., van Schoor N.M., Sempos C.T., Durazo-Arvizu R.A., Škrabáková Z., Dowling K.G., Cashman K.D., Kiely M., Pilz S. Vitamin D and Mortality: Individual Participant Data Meta-Analysis of Standardized 25-Hydroxyvitamin D in 26916 Individuals from a European Consortium // PLoS One. 2017. Vol. 12, № 2. Art. № e0170791. DOI: [10.1371/journal.pone.0170791](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170791)
4. Charoenngam N., Holick M.F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease // Nutrients. Vol. 12, № 7. Art. № 2097. DOI: [10.3390/nu12072097](https://doi.org/10.3390/nu12072097)
5. Nikooyeh B., Neyestani T.R. Oxidative Stress, Type 2 Diabetes and Vitamin D: Past, Present and Future // Diabetes Metab. Res. Rev. 2016. Vol. 32, № 3. P. 260–267. DOI: [10.1002/dmrr.2718](https://doi.org/10.1002/dmrr.2718)
6. Хаснулин В.И., Хаснулин П.В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах // Экология человека. 2012. № 1. С. 3–11.
7. Чащин В.П., Ковшов А.А., Гудков А.Б., Моргунов Б.А. Социально-экономические и поведенческие факторы риска нарушений здоровья среди коренного населения Крайнего Севера // Экология человека. 2016. № 6. С. 3–8. DOI: [10.33396/1728-0869-2016-6-3-8](https://doi.org/10.33396/1728-0869-2016-6-3-8)
8. Kozlov A., Khabarova Y., Vershubsky G., Ateeva Y., Ryzhaenkov V. Vitamin D Status of Northern Indigenous People of Russia Leading Traditional and “Modernized” Way of Life // Int. J. Circumpolar Health. 2014. Vol. 73. Art. № 26038. DOI: [10.3402/ijch.v73.26038](https://doi.org/10.3402/ijch.v73.26038)
9. Nielsen N.O., Jørgensen M.E., Friis H., Melbye M., Soborg B., Jeppesen C., Lundqvist M., Cohen A., Hougaard D.M., Bjerregaard P. Decrease in Vitamin D Status in the Greenlandic Adult Population from 1987–2010 // PLoS One. 2014. Vol. 9, № 12. Art. № e112949. DOI: [10.1371/journal.pone.0112949](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112949)
10. Andersen S., Jakobsen A., Laurberg P. Vitamin D Status in North Greenland Is Influenced by Diet and Season: Indicators of Dermal 25-Hydroxy Vitamin D Production North of the Arctic Circle // Br. J. Nutr. 2013. Vol. 110, № 1. P. 50–57. DOI: [10.1017/S0007114512004709](https://doi.org/10.1017/S0007114512004709)
11. Потолычина Н.Н., Бойко Е.Р. Витаминный статус жителей Европейского Севера России и его зависимость от географической широты // Журн. мед.-биол. исследований. 2018. Т. 6, № 4. С. 376–386. DOI: [10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.376](https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.376)
12. Никуфорова Н.А., Карапетян Т.А., Доршакова Н.В. Особенности питания жителей Севера (обзор литературы) // Экология человека. 2018. № 11. С. 20–25. DOI: [10.33396/1728-0869-2018-11-20-25](https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-11-20-25)
13. Neville J.J., Palmieri T., Young A.R. Physical Determinants of Vitamin D Photosynthesis: A Review // JBMR Plus. 2021. Vol. 5, № 1. Art. № e10460. DOI: [10.1002/jbm4.10460](https://doi.org/10.1002/jbm4.10460)
14. Bais A.F., McKenzie R.L., Bernhard G., Aucamp P.J., Ilyas M., Madronich S., Tourpali K. Ozone Depletion and Climate Change: Impacts on UV Radiation // Photochem. Photobiol. Sci. 2015. Vol. 14, № 1. P. 19–52. DOI: [10.1039/c4pp90032d](https://doi.org/10.1039/c4pp90032d)
15. O'Neill C.M., Kazantzidis A., Ryan M.J., Barber N., Sempos C.T., Durazo-Arvizu R.A., Jorde R., Grimnes G., Eiriksdottir G., Gudnason V., Cotch M.F., Kiely M., Webb A.R., Cashman K.D. Seasonal Changes in Vitamin D-Effective UVB Availability in Europe and Associations with Population Serum 25-Hydroxyvitamin D // Nutrients. 2016. Vol. 8, № 9. Art. № 533. DOI: [10.3390/nu8090533](https://doi.org/10.3390/nu8090533)
16. Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Рыжаенков В.Г. Сывороточный 25-гидроксивитамин D у населения Пермского края // Мед. альманах. 2015. № 4(39). С. 219–222.
17. Olerød G., Hultén L.M., Hammarsten O., Klingberg E. The Variation in Free 25-Hydroxy Vitamin D and Vitamin D-Binding Protein with Season and Vitamin D Status // Endocr. Connect. 2017. Vol. 6, № 2. P. 111–120. DOI: [10.1530/EC-16-0078](https://doi.org/10.1530/EC-16-0078)
18. Hansen L., Tjønneland A., Køster B., Brot C., Andersen R., Cohen A.S., Frederiksen K., Olsen A. Vitamin D Status and Seasonal Variation Among Danish Children and Adults: A Descriptive Study // Nutrients. 2018. Vol. 10, № 11. Art. № 1801. DOI: [10.3390/nu10111801](https://doi.org/10.3390/nu10111801)
19. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96, № 7. P. 1911–1930. DOI: [10.1210/jc.2011-0385](https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385)
20. Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л., Цветкова Е.В., Тодиева А.М., Беляева О.Д., Михеева Е.П., Глоба П.Ю., Андреева А.Т., Белецкая И.С., Омельчук Н.В., Фулонова Л.С., Шляхто Е.В. Уровень обеспеченности витамином D жителей северо-западного региона РФ (г. Санкт-Петербург и г. Петрозаводск) // Остеопороз и остеопатии. 2013. № 3. С. 3–7.

21. Корчина Т.Я., Сухарева А.С., Корчин В.И., Лапенко В.В. Обеспеченность витамином D женщин Тюменского Севера // Экология человека. 2019. № 5. С. 31–36. DOI: [10.33396/1728-0869-2019-5-31-36](https://doi.org/10.33396/1728-0869-2019-5-31-36)
22. Ramnemark A., Norberg M., Pettersson-Kymmer U., Eliasson M. Adequate Vitamin D Levels in a Swedish Population Living Above Latitude 63°N: The 2009 Northern Sweden MONICA Study // Int. J. Circumpolar Health. 2015. Vol. 74, № 1. Art. № 27963. DOI: [10.3402/ijch.v74.27963](https://doi.org/10.3402/ijch.v74.27963)
23. Козлов А.И., Вершубская Г.Г. 25-Гидроксивитамин D в различных группах населения Севера России // Физиология человека. 2019. Т. 45, № 5. С. 125–136. DOI: [10.1134/S0131164619050060](https://doi.org/10.1134/S0131164619050060)
24. Soininen S., Eloranta A.M., Lindi V., Venäläinen T., Zaproudina N., Mahonen A., Lakka T.A. Determinants of Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration in Finnish Children: The Physical Activity and Nutrition in Children (PANIC) Study // Br. J. Nutr. 2016. Vol. 115, № 6. P. 1080–1091. DOI: [10.1017/S0007114515005292](https://doi.org/10.1017/S0007114515005292)
25. Deleskog A., Pikasova O., Silveira A., Gertow K., Baldassarre D., Veglia F., Sennblad B., Strawbridge R.J., Larsson M., Leander K., Gigante G., Kauhanen J., Rauramaa R., Smit A.J., Mannarino E., Giral P., Gustafsson S., Östenson C.G., Humphries S.E., Tremoli E., de Faire U., Öhrvik J., Hamsten A. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration in Subclinical Carotid Atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2013. Vol. 33, № 11. P. 2633–2638. DOI: [10.1161/ATVBAHA.113.301593](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.301593)

References

1. Amrein K., Scherkl M., Hoffmann M., Neuwersch-Sommeregger S., Köstenberger M., Tmava Berisha A., Martucci G., Pilz S., Malle O. Vitamin D Deficiency 2.0: An Update on the Current Status Worldwide. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2020, vol. 74, no. 11, pp. 1498–1513. DOI: [10.1038/s41430-020-0558-y](https://doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y)
2. Dominguez L.J., Farruggia M., Veronese N., Barbagallo M. Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. *Metabolites*, 2021, vol. 11, no. 4. Art. no. 255. DOI: [10.3390/metabo11040255](https://doi.org/10.3390/metabo11040255)
3. Gaksch M., Jorde R., Grimnes G., Joakimsen R., Schirmer H., Wilsgaard T., Mathiesen E.B., Njølstad I., Løchen M.L., März W., Kleber M.E., Tomaschitz A., Grubler M., Eiriksdottir G., Gudmundsson E.F., Harris T.B., Cotch M.F., Aspelund T., Gudnason V., Rutters F., Beulens J.W., van 't Riet E., Nijpels G., Dekker J.M., Grove-Laugesen D., Rejnmark L., Busch M.A., Mensink G.B., Scheidt-Nave C., Thamm M., Swart K.M., Brouwer I.A., Lips P., van Schoor N.M., Sempos C.T., Durazo-Arvizu R.A., Škrabáková Z., Dowling K.G., Cashman K.D., Kiely M., Pilz S. Vitamin D and Mortality: Individual Participant Data Meta-Analysis of Standardized 25-Hydroxyvitamin D in 26916 Individuals from a European Consortium. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 2. Art. no. e0170791. DOI: [10.1371/journal.pone.0170791](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170791)
4. Charoenngam N., Holick M.F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*, vol. 12, no. 7. Art. no. 2097. DOI: [10.3390/nu12072097](https://doi.org/10.3390/nu12072097)
5. Nikooyeh B., Neyestani T.R. Oxidative Stress, Type 2 Diabetes and Vitamin D: Past, Present and Future. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2016, vol. 32, no. 3, pp. 260–267. DOI: [10.1002/dmrr.2718](https://doi.org/10.1002/dmrr.2718)
6. Khasnulin V.I., Khasnulin P.V. Sovremennyye predstavleniya o mekhanizmax formirovaniya severnogo stressa u cheloveka v vysokikh shirotakh [Modern Concepts of the Mechanisms Forming Northern Stress in Humans in High Latitudes]. *Ekologiya cheloveka*, 2012, no. 1, pp. 3–11.
7. Chashchin V.P., Kovshov A.A., Gudkov A.B., Morgunov B.A. Sotsial'no-ekonomicheskie i povedencheskie faktory riska narusheniy zdorov'ya sredi korennoy naseleniya Kraynego Severa [Socioeconomic and Behavioral Risk Factors of Disabilities Among the Indigenous Population in the Far North]. *Ekologiya cheloveka*, 2016, no. 6, pp. 3–8. DOI: [10.33396/1728-0869-2016-6-3-8](https://doi.org/10.33396/1728-0869-2016-6-3-8)
8. Kozlov A., Khabarova Y., Vershubsky G., Ateeva Y., Ryzhaenkov V. Vitamin D Status of Northern Indigenous People of Russia Leading Traditional and “Modernized” Way of Life. *Int. J. Circumpolar Health*, 2014, vol. 73. Art. no. 26038. DOI: [10.3402/ijch.v73.26038](https://doi.org/10.3402/ijch.v73.26038)
9. Nielsen N.O., Jørgensen M.E., Friis H., Melbye M., Soborg B., Jeppesen C., Lundqvist M., Cohen A., Hougaard D.M., Bjerregaard P. Decrease in Vitamin D Status in the Greenlandic Adult Population from 1987–2010. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 12. Art. no. e112949. DOI: [10.1371/journal.pone.0112949](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112949)
10. Andersen S., Jakobsen A., Laurberg P. Vitamin D Status in North Greenland Is Influenced by Diet and Season: Indicators of Dermal 25-Hydroxy Vitamin D Production North of the Arctic Circle. *Br. J. Nutr.*, 2013, vol. 110, no. 1, pp. 50–57. DOI: [10.1017/S0007114512004709](https://doi.org/10.1017/S0007114512004709)

11. Potolitsyna N.N., Boyko E.R. Vitamin Status in Residents of the European North of Russia and Its Correlation with Geographical Latitude. *J. Med. Biol. Res.*, 2018, vol. 6, no. 4, pp. 376–386. DOI: [10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.376](https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.376)
12. Nikiforova N.A., Karapetyan T.A., Dorshakova N.V. Osobennosti pitaniya zhiteley Severa (obzor literatury) [Dietary Habits of Northerners (Literature Review)]. *Ekologiya cheloveka*, 2018, no. 11, pp. 20–25. DOI: [10.33396/1728-0869-2018-11-20-25](https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-11-20-25)
13. Neville J.J., Palmieri T., Young A.R. Physical Determinants of Vitamin D Photosynthesis: A Review. *JBMR Plus*, 2021, vol. 5, no. 1. Art. no. e10460. DOI: [10.1002/jbm4.10460](https://doi.org/10.1002/jbm4.10460)
14. Bais A.F., McKenzie R.L., Bernhard G., Aucamp P.J., Ilyas M., Madronich S., Tourpali K. Ozone Depletion and Climate Change: Impacts on UV Radiation. *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2015, vol. 14, no. 1, pp. 19–52. DOI: [10.1039/c4pp90032d](https://doi.org/10.1039/c4pp90032d)
15. O'Neill C.M., Kazantzidis A., Ryan M.J., Barber N., Sempos C.T., Durazo-Arvizu R.A., Jorde R., Grimnes G., Eiriksdottir G., Gudnason V., Cotch M.F., Kiely M., Webb A.R., Cashman K.D. Seasonal Changes in Vitamin D-Effective UVB Availability in Europe and Associations with Population Serum 25-Hydroxyvitamin D. *Nutrients*, 2016, vol. 8, no. 9. Art. no. 533. DOI: [10.3390/nu8090533](https://doi.org/10.3390/nu8090533)
16. Kozlov A.I., Vershubskaya G.G., Ryzhaenkov V.G. Syvorotochnyy 25-gidroksivitamin D u naseleniya Permskogo kraya [Serum 25-Hydroxyvitamin D in the Case of Population of Perm Region]. *Meditinskiy al'manakh*, 2015, no. 4, pp. 219–222.
17. Oleröd G., Hultén L.M., Hammarsten O., Klingberg E. The Variation in Free 25-Hydroxy Vitamin D and Vitamin D-Binding Protein with Season and Vitamin D Status. *Endocr. Connect.*, 2017, vol. 6, no. 2, pp. 111–120. DOI: [10.1530/EC-16-0078](https://doi.org/10.1530/EC-16-0078)
18. Hansen L., Tjønneland A., Køster B., Brot C., Andersen R., Cohen A.S., Frederiksen K., Olsen A. Vitamin D Status and Seasonal Variation Among Danish Children and Adults: A Descriptive Study. *Nutrients*, 2018, vol. 10, no. 11. Art. no. 1801. DOI: [10.3390/nu10111801](https://doi.org/10.3390/nu10111801)
19. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, vol. 96, no. 7, pp. 1911–1930. DOI: [10.1210/jc.2011-0385](https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385)
20. Karonova T.L., Grineva E.N., Nikitina I.L., Tsvetkova E.V., Todieva A.M., Belyaeva O.D., Mikheeva E.P., Globa P.Yu., Andreeva A.T., Beletskaya I.S., Omel'chuk N.V., Fulonova L.S., Shlyakhto E.V. Uroven' obespechennosti vitaminom D zhiteley severo-zapadnogo regiona RF (g. Sankt-Peterburg i g. Petrozavodsk) [The Prevalence of Vitamin D Deficiency in the Northwestern Region of the Russian Federation Among the Residents of St. Petersburg and Petrozavodsk]. *Osteoporoz i osteopatii*, 2013, no. 3, pp. 3–7.
21. Korchina T.Ya., Sukhareva A.S., Korchin V.I., Lapenko V.V. Obespechennost' vitaminom D zhenshin Tyumenskogo Severa [Serum Concentrations of Vitamin D in Women Living in the Tyumen North]. *Ekologiya cheloveka*, 2019, no. 5, pp. 31–36. DOI: [10.33396/1728-0869-2019-5-31-36](https://doi.org/10.33396/1728-0869-2019-5-31-36)
22. Rannemark A., Norberg M., Pettersson-Kymmer U., Eliasson M. Adequate Vitamin D Levels in a Swedish Population Living Above Latitude 63°N: The 2009 Northern Sweden MONICA Study. *Int. J. Circumpolar Health*, 2015, vol. 74, no. 1. Art. no. 27963. DOI: [10.3402/ijch.v74.27963](https://doi.org/10.3402/ijch.v74.27963)
23. Kozlov A.I., Vershubsky G.G. Systematic Review on 25-Hydroxyvitamin D Levels in Various Populations of the Russian North. *Hum. Physiol.*, 2019, vol. 45, no. 5, pp. 565–575. DOI: [10.1134/S0362119719050062](https://doi.org/10.1134/S0362119719050062)
24. Soininen S., Eloranta A.M., Lindi V., Venäläinen T., Zaproudina N., Mahonen A., Lakka T.A. Determinants of Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration in Finnish Children: The Physical Activity and Nutrition in Children (PANIC) Study. *Br. J. Nutr.*, 2016, vol. 115, no. 6, pp. 1080–1091. DOI: [10.1017/S0007114515005292](https://doi.org/10.1017/S0007114515005292)
25. Deleskog A., Pikasova O., Silveira A., Gertow K., Baldassarre D., Veglia F., Sennblad B., Strawbridge R.J., Larsson M., Leander K., Gigante B., Kauhanen J., Rauramaa R., Smit A.J., Mannarino E., Giral P., Gustafsson S., Östenson C.G., Humphries S.E., Tremoli E., de Faire U., Öhrvik J., Hamsten A. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration in Subclinical Carotid Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2013, vol. 33, no. 11, pp. 2633–2638. DOI: [10.1161/ATVBAHA.113.301593](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.301593)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z085

*Galina N. Kostrova** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3132-6439>
*Svetlana I. Malyavskaya** ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2521-0824>
*Andrey V. Lebedev** ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1865-6748>

*Northern State Medical University
(Arkhangelsk, Russian Federation)

VITAMIN D LEVELS IN RESIDENTS OF ARKHANGELSK DURING DIFFERENT SEASONS OF THE YEAR

Living in high latitudes is a risk factor for developing vitamin D deficiency. Literature data indicate that in the northern regions vitamin D cannot be synthesized in the skin for most of the year. It seems relevant to study vitamin D levels in the population of the Arctic zone of the Russian Federation during different seasons of the year, which was the **purpose** of our research. **Materials and methods.** We assessed 25(OH)D levels in 913 residents of the city of Arkhangelsk (64°N) in the course of three seasons: winter, spring, and autumn. The study included 191 children aged 7–8 years, of which 107 boys and 84 girls; 403 adolescents aged 13–17 years, of which 167 boys and 236 girls; 260 young people aged 18–22 years, of which 58 men and 202 women; 59 adults aged 24–65 years, of which 12 men and 47 women. **Results.** We revealed low vitamin D levels in residents of Arkhangelsk qualifying as deficient throughout all three seasons. The median concentration of 25(OH)D was 16.3 (12.0–21.8) ng/ml in winter, 16.9 (12.8–22.9) ng/ml in spring, and 15.8 (11.4–20.2) ng/ml in autumn. The proportion of subjects with a normal level of 25(OH)D was less than 1 % in winter, 8 % in spring, and 2 % in autumn. We revealed no dependence of 25(OH)D concentration on the average daylight duration or significant differences in 25(OH)D levels in different seasons of the year. Presumably, these results can be explained by the low amount of daylight hours spent outdoors by the subjects during the three seasons of the year. Further research is required on the contribution of various factors affecting 25(OH)D levels: length of time spent outdoors, level of physical activity, contribution of dietary sources of vitamin D.

Keywords: *vitamin D level, vitamin D deficiency, 25(OH)D, seasons of the year, residents of the Arctic zone of the Russian Federation.*

Поступила 12.07.2021

Принята 16.12.2021

Received 12 July 2021

Accepted 16 December 2021

Corresponding author: Galina Kostrova, *address:* prosp. Troitskiy 51, Arkhangelsk, 163000, Russian Federation; *e-mail:* kostrovagn@yandex.ru

For citation: Kostrova G.N., Malyavskaya S.I., Lebedev A.V. Vitamin D Levels in Residents of Arkhangelsk During Different Seasons of the Year. *Journal of Medical and Biological Research*, 2022, vol. 10, no. 1, pp. 5–14. DOI: 10.37482/2687-1491-Z085

УДК 612.172.2

DOI: 10.37482/2687-1491-Z086

**ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ РИТМА СЕРДЦА
У ПОДРОСТКОВ РАЗНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП
В УСЛОВИЯХ СЕВЕРО-ВОСТОКА РОССИИ¹**

*Е.Н. Николаева** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3874-8634>

*О.Н. Колосова*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6965-2600>

*В.А. Алексеева** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9425-3062>

*А.Б. Гурьева** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2398-0542>

*Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова
(Республика Саха (Якутия), г. Якутск)

**Институт биологических проблем криолитозоны Федерального исследовательского центра
«Якутский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»
(Республика Саха (Якутия), г. Якутск)

Климатогеографические условия Северо-Восточного региона России формируют определенные биологически обоснованные механизмы адаптации у населения, способствующие переходу организма на оптимальный уровень функционирования в данных условиях. Несмотря на то, что механизмы приспособления организма к экстремальным условиям Северо-Востока России достаточно изучены, данный вопрос не теряет своей актуальности. Влияние комплекса негативных факторов на организм в подростковом возрасте, когда организм наиболее уязвим, может привести к нарушению адаптационных механизмов и запуску предпатологических и патологических процессов. Функция сердечно-сосудистой системы является одним из основных показателей работы приспособительных механизмов организма. **Цель** данного исследования – изучение особенностей механизмов регуляции ритма сердца у подростков (русских и якутов), постоянно проживающих в Северо-Восточном регионе России. **Материалы и методы.** Проведена оценка параметров variability сердечного ритма (ВСР) у подростков (коренных жителей – якутов и русских, живущих в Якутске во 2-м поколении) в возрасте в 14–15 лет (средний возраст – 14,34±0,17 лет), являющихся учениками средних общеобразовательных школ г. Якутска. **Результаты.** Увеличение доли очень низкочастотного спектра в общем спектре ВСР, выявленное у русских девочек и мальчиков (48,8 и 47,5 %

¹ Исследование проведено в рамках проектов: № FWRS-2021-0043 (регистрационный номер 121021600269-0) и № 0297-2021-0025 (регистрационный номер АААА-А21-121012190035-9) Федерального исследовательского центра «Якутский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ ЯНЦ СО РАН).

Ответственный за переписку: Николаева Евгения Николаевна, *адрес:* 677013, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Ойунского, д. 27; *e-mail:* en.nikolaeva@mail.ru

Для цитирования: Николаева Е.Н., Колосова О.Н., Алексеева В.А., Гурьева А.Б. Особенности регуляции ритма сердца у подростков разных этнических групп в условиях Северо-Востока России // Журн. мед.-биол. исследований. 2022. Т. 10, № 1. С. 15–23. DOI: 10.37482/2687-1491-Z086

соответственно) и у мальчиков-якутов (47,9 %) свидетельствует о повышенной активности нейрогуморальной регуляции обменных процессов в организме подростков, обусловленной проживанием в экстремальных климатогеографических условиях. Обнаружены этнические особенности регуляции сердечного ритма. В отличие от подростков-русских, у подростков-якутов установлены статистически значимые различия ВСП по половому признаку ($p < 0,01$): у мальчиков отмечены смещение вегетативного баланса в сторону симпатического отдела, снижение мощности высокочастотного спектра и высокое значение индекса напряжения. Параметры спектральной мощности ВСП в остальных исследуемых группах соответствуют средневозрастной норме и свидетельствуют о благоприятном течении адаптационных процессов с высоким уровнем мобилизующего и восстановительного потенциала организма.

Ключевые слова: *вариабельность сердечного ритма, вегетативный баланс, регуляция деятельности сердца, подростки 14–15 лет, адаптация, экстремальные климатогеографические условия, Северо-Восток России.*

Особый интерес при изучении механизмов адаптации организма к различным факторам среды представляют чувствительные периоды развития – периоды интенсивных возрастных перестроек, в т. ч. подростковый [1–5]. Сочетанное воздействие экстремальных климатических и сложных социально-бытовых условий Севера, а также техногенных факторов среды может негативно сказываться на регуляторных системах организма и приводить к дезадаптации [6–10]. Снижение функциональных резервов организма школьников, обуславливающее напряженное протекание адаптационных процессов и способствующее развитию различных заболеваний, в т. ч. психосоматической природы, также может быть спровоцировано интенсивными учебными нагрузками в школе, необходимостью переработки в короткий временной период большого объема информации [2, 11, 12].

Сердечно-сосудистая система (ССС) служит одной из основных компенсаторно-приспособительных систем организма, и ее деятельность находится под тройным контролем регуляции: автономным, внутрисистемным и межсистемным (центральным). Анализ параметров вариабельности сердечного ритма (ВСП) дает возможность оценки вегетативного баланса и определения адаптационного потенциала организма [13–15], является неинвазивным и одним из наиболее информативных методов исследования вегетативной и нейро-

гуморальной регуляции ССС при адаптации к различным климатогеографическим и социальным факторам [5, 12–14].

Цель данного исследования – изучение механизмов регуляции ритма сердца у подростков разных этнических групп (русские, якуты), постоянно проживающих на Северо-Востоке России.

Материалы и методы. Обследованы 60 школьников (девочки и мальчики) в возрасте 14–15 лет, родившиеся и постоянно проживающие в г. Якутске: якуты (ПЯ; 15 девочек, 15 мальчиков) и русские (ПР; 15 девочек, 15 мальчиков). Исследование проводилось на основании протокола этического комитета Якутского научного центра комплексных медицинских проблем от 27.11.2019, в полном соответствии с этическими рекомендациями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 года, с изменениями 2013 года).

Регуляция сердечного ритма изучалась методом кардиоинтервалографии (ВСП) с помощью аппаратно-программного комплекса «ВНС-Спектр» («Нейрософт», г. Иваново). Все исследования проводились в утреннее время. Запись фоновой кардиоритмограммы в I отведении осуществлялась в положении лежа в течение 5 мин. Оценивались следующие показатели ВСП: абсолютная (ms^2) и относительная (%) мощность высокочастотных (HF), низкочастотных (LF) и очень низкоча-

стотных (VLF) колебаний, суммарная мощность спектра (TP , ms^2). HF-колебания отражают вагусный контроль частоты сердечных сокращений, в формировании LF-волн участвуют парасимпатические и симпатические нервы. Сбалансированность симпатических и парасимпатических влияний на ВСП определялась по отношению LF/HF. Анализировались показатели вариационной пульсометрии: индекс напряжения, или стресс-индекс (ИН (SI), у. е.), который, по Р. Баевскому, отражает степень дублирующих влияний на работу сердца со стороны центрального уровня управления; индекс вегетативного равновесия (ИВР, у. е.), вегетативный показатель ритма (ВПР, у. е.), показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР, у. е.), отражающие активность работы симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС). Определялись статистические показатели кардиоритма: мода (M_0 , с) и амплитуда моды (AM_0 , %), средняя продолжительность кардиоинтервала (RRNN, мс), доля последовательных

кардиоинтервалов, различающихся более чем на 50 мс ($pNN50$, %), разница между соседними нормальными RR-интервалами (RMSSD, мс), стандартное отклонение NN-интервалов (SDNN, мс) [13, 14, 16].

Статистический анализ данных проводился в программе Statistica 13. Использовались данные описательной статистики – средняя арифметическая величина (M) и стандартная ошибка (m). Проверка нормальности распределения осуществлялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Сравнение двух независимых групп по количественным признакам с нормальным распределением значений проводилось с использованием модифицированного критерия Стьюдента, с ненормальным распределением – с помощью критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми признавались результаты при $p < 0,05$.

Результаты. Соотношение спектров ВСП в группе ПР имело следующий вид $VLF > HF > LF$ (рис. 1). У представителей группы ПР в регуляции ритма сердца выявился высокий вклад очень низкочастотного спектра (доля VLF в



Рис. 1. Структура спектра ВСП у 14–15-летних подростков г. Якутска в зависимости от этнической принадлежности и пола (установлена статистическая значимость различий параметра VLF ($p = 0,0000$): между мальчиками и девочками в группе якутов; между девочками групп якутов и русских)

Fig. 1. Structure of the HRV spectrum in 14–15-year-old adolescents of Yakutsk, depending on ethnicity and sex (statistical significance of the differences in the VLF parameter ($p = 0.0000$) was established: between boys and girls in the Yakut group; between Yakut and Russian girls)

общем спектре составила 48,8 % у девочек и 47,5 % у мальчиков).

При этом, независимо от пола, у ПР общая мощность спектра (TP) имела более высокое значение, чем у ПЯ (рис. 2). Показатель соотношения LF/HF в группе ПР, равный $1,06 \pm 0,24$ у девочек и $1,08 \pm 0,01$ у мальчиков (см. таблицу), свидетельствует об относительном балансе симпатовагальных воздействий на сердце [17, 18].

В группе ПЯ выявлены статистически значимые различия между мальчиками и девочками по суммарной мощности спектра ВСР ($p < 0,05$): значение TP у мальчиков оказалось в 1,92 раза ниже, чем у девочек, и составило $1614,12 \pm 313,18$ мс². Мощности VLF- и LF-спектра у мальчиков-якутов соответствовали нижней границе нормы ($785,62 \pm 271,45$ и $515,5 \pm 105,06$ мс²).

Мощность высокочастотного спектра (HF) у мальчиков группы ПЯ была в 3,4 раза ниже, чем у девочек ($p < 0,05$), и составила

$340,37 \pm 94,21$ мс² (рис. 2). При этом соотношение спектров ВСР у них было следующим: VLF>LF>HF (47,9, 31,4 и 20,7 % соответственно) (рис. 1). Показатель LF/HF у мальчиков группы ПЯ, равный $2,48 \pm 0,67$ (см. таблицу), характеризует смещение вегетативного баланса в сторону симпатического отдела ВНС.

У якуток установлено следующее соотношение спектра: HF>LF>VLF (37,5, 33,9 и 28,6 %) (рис. 1). Значения абсолютной мощности спектров VLF, LF, HF и TP (рис. 2) у девочек группы ПЯ соответствовали средневозрастной норме [14] и были статистически значимо выше, чем у мальчиков-якутов ($p < 0,05$). Как показало значение LF/HF, у якуток парасимпатические и симпатические влияния на сердце сбалансированы (см. таблицу).

Значения параметров Мо и АМо, коррелирующие с повышенным соотношением LF/HF, указывают на увеличение доли активности симпатической нервной системы в регуляции работы сердца у мальчиков группы ПЯ [16].

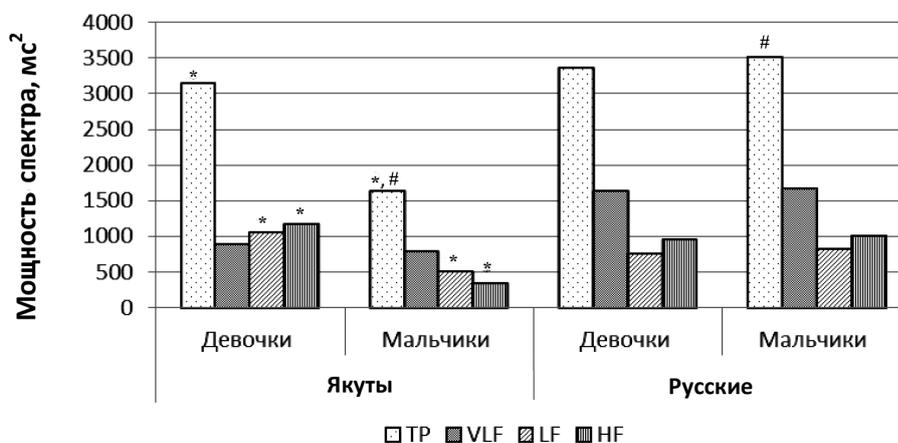


Рис. 2. Мощность спектра ВСР у 14–15-летних подростков г. Якутска в зависимости от этнической принадлежности и пола (установлена статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – между мальчиками и девочками в группе якутов; # – между мальчиками групп якутов и русских)

Fig. 2. Power of the HRV spectrum in 14–15-year-old adolescents of Yakutsk, depending on ethnicity and sex (statistical significance of the differences was established ($p < 0,05$): * – between boys and girls in the Yakut group; # – between Yakut and Russian boys)

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА
У 14–15-ЛЕТНИХ ПОДРОСТКОВ г. ЯКУТСКА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТНИЧЕСКОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ И ПОЛА, $M \pm m$
HEART RATE VARIABILITY
IN 14–15-YEAR-OLD ADOLESCENTS OF YAKUTSK
DEPENDING ON ETHNICITY AND SEX, $M \pm m$

Показатель	Якуты		Русские	
	Девочки (n = 15)	Мальчики (n = 15)	Девочки (n = 15)	Мальчики (n = 15)
LF/HF	1,09±0,17*	2,48±0,67*	1,06±0,24	1,08±0,01
Mo, с	0,75±0,04*	0,64±0,01*	0,71±0,06	0,73±0,09
AMo, %	38,69±4,99	51,47±5,10 [#]	29,70±3,43	34,34±4,96 [#]
ИН, у. е.	155,34±30,99*	257,03±32,50* [#]	99,64±28,77	118,63±32,00 [#]
ИВР, у. е.	213,91±31,56* [#]	322,65±39,05* [#]	132,16±25,59 [#]	158,53±30,37 [#]
ВПР, у. е.	5,34±0,98	7,90±1,21 [#]	3,51±0,41	3,49±0,30 [#]
ПАПР, у. е.	54,55±6,68*	81,36±9,43* [#]	43,98±4,10	49,70±5,80 [#]
SDNN, мс	52,58±7,70	38,26±4,89 [#]	60,24±6,13	58,70±5,67 [#]
RMSSD, мс	45,72±8,89*	23,47±4,23* [#]	62,44±9,91	38,23±4,93 [#]
pNN50, %	27,34±6,73*	5,87±3,14* [#]	30,00±6,68	19,66±2,90 [#]
RRNN, мс	744,14±23,88*	653,87±18,01* [#]	744,80±28,29	724,33±23,59 [#]

Примечание. Установлены статистически значимые различия ($p < 0,05$): * – между мальчиками и девочками в группе якутов; [#] – между мальчиками из групп якутов и русских.

Также у мальчиков-якутов выявлено высокое значение ИН, составляющее 257,03±32,50 у. е. В остальных исследуемых группах ИН находился в пределах нормы [13]. Показатели ИВР, ВПР и ПАПР, отражающие соотношение активности воздействий на сердце симпатической и парасимпатической нервных систем, у мальчиков-якутов были в 2 раза выше, чем у мальчиков-русских ($p < 0,05$), что является доказательством большего вклада симпатического отдела в регуляцию сердечного ритма у ПЯ, чем у ПР. Высокое значение ПАПР (81,36±9,43 у. е.), свидетельствующее о повышенной активности симпатических влияний на сердце и напряжении регуляторных механизмов организма, отмечалось у мальчиков группы ПЯ (см. таблицу) [14]. Значение SDNN (показатель восстановления функциональных резервов организма) у мальчиков-якутов оказалось самым низким среди всех обследуемых.

Выявлены половые различия параметров RMSSD и pNN50, которые оказались выше у девочек обеих этнических групп (см. таблицу).

Обсуждение. Отмеченное у девочек и мальчиков группы ПР, а также у мальчиков группы ПЯ увеличение доли очень низкочастотного спектра (VLF) в общем спектре ВСР свидетельствует о повышенной активности нейрогуморальной регуляции обменных процессов в организме подростков, проживающих в экстремальных климатогеографических условиях.

Более высокий вклад в общий спектр ВСР высокочастотных волн (HF), чем низкочастотных (LF), у ПР свидетельствует о сохранении автономного контура регуляции и снижении вклада симпатического отдела ВНС. При этом высокие значения TP и показателя баланса парасимпатических и симпатических воздействий на сердце LF/HF у ПР говорят об активном и благоприятном течении адаптационных процессов.

В отличие от ПР, у мальчиков группы ПЯ наряду с высокой долей VLF отмечаются значительный вклад LF-спектра и низкая мощность HF, что свидетельствует о высокой активности симпатического отдела и подавлении влияния блуждающего нерва. Усиление активности симпатической нервной системы у мальчиков-якутов также подтверждают повышенные показатели LF/HF, Mo, AMo, IBP, BPP и ПАПР [13, 14]. Высокий ИИ, или индекс стресса, у мальчиков группы ПЯ ($257,03 \pm 32,50$ у. е.) указывает на усиление обменных процессов на фоне снижения функциональных резервов [13]. Достоверно более низкие по сравнению со всеми исследуемыми группами средние значения TP, мощности спектров VLF и LF, соответствующие нижней границе нормы (оцениваются как условная норма), у мальчиков-якутов свидетельствуют об умеренном уровне мобилизации приспособительных механизмов организма. Таким образом, наши исследования продемонстрировали наиболее напряженное состояние систем регуляции сердечным ритмом у мальчиков группы ПЯ, которое может стать причиной истощения адаптационных резервов организма.

У якутов установленное соотношение спектров HF, LF, VLF указывает на оптимальный

уровень регулирования деятельности сердца. Высокое значение TP свидетельствует о наличии достаточных адаптационных и энергетических резервов организма. Значения абсолютной мощности спектров HF, LF, VLF в данной группе указывают на благоприятное течение адаптационных процессов и наличие высокого мобилизующего и восстановительного потенциала организма [14]. Также о благоприятном течении адаптации и наличии резервов организма у якутов свидетельствуют показатели RMSSD, pNN50 и RRNN, которые указывают на активность парасимпатических влияний, сохранение автономного контура регуляции сердечного ритма и, соответственно, на преобладание вклада экономной трофотропной системы ВНС в регуляцию функций организма [16, 19].

Проведенное нами исследование ВСР у подростков, проживающих в экстремальных условиях Якутии, выявило наличие половых и этнических различий в регуляции сердечного ритма, что подтверждает необходимость дальнейшего изучения этногенетических механизмов адаптации и разработки этнических и региональных нормативов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Агаджанян Н.А., Цатурян Л.Д., Кувандыкова Р.Х. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма, показателей периферической крови и гормонального профиля у подростков Ставропольского края: этнофизиологический аспект // Экология человека. 2015. № 8. С. 26–31.
2. Артамонова И.А. Коррекция психофизического состояния школьников // Человек. Спорт. Медицина. 2016. Т. 16, № 1. С. 18–23. DOI: [10.14529/hsm160103](https://doi.org/10.14529/hsm160103)
3. Казин Э.М., Свиридова И.А., Четверик О.Н., Зарченко П.Ю., Тарасова О.Л., Шерер Т.И., Федоров А.И. Влияние возрастных, гендерных и типологических особенностей подростков на формирование адаптивных возможностей в условиях обучения в основной школе. Сообщение 1: Возрастные и гендерные особенности психофизиологического развития и социально-психологической адаптации младших и старших подростков // Вестн. Кемеров. гос. ун-та. 2017. № 1. С. 112–123. DOI: [10.21603/2078-8975-2017-1-112-123](https://doi.org/10.21603/2078-8975-2017-1-112-123)
4. Тарасова О.Л., Казин Э.М., Фёдоров А.И., Игишева Л.Н., Четверик О.Н. Комплексная оценка нейродинамических и вегетативных показателей у подростков: возрастные, гендерные и типологические особенности // Физиология человека. 2017. Т. 43, № 1. С. 45–54. DOI: [10.7868/S0131164616060199](https://doi.org/10.7868/S0131164616060199)
5. Тимофеева Е.П., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Карцева Т.В. Состояние вегетативной нервной системы у подростков 15–17 лет // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2016. Т. 61, № 4. С. 82–87. DOI: [10.21508/1027-4065-2016-61-4-82-87](https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-82-87)

6. Артамонова С.Ю., Аммосова А.М., Захарова Н.М., Маркова С.В., Степанова Л.А., Ханды М.В. Состояние вегетативной нервной системы у подростков города Якутска // Вестн. Сев.-Вост. федер. ун-та им. М.К. Аммосова. Сер.: Мед. науки. 2018. Т. 13, № 4. С. 33–38.
7. Дёмин Д.Б., Поскотнинова Л.В., Кривоногова Е.В. Возрастные особенности функциональных показателей сердечно-сосудистой системы у подростков различных арктических территорий // Экология человека. 2015. № 7. С. 27–32.
8. Лоскутова А.Н. Показатели вариабельности сердечного ритма и вегетативной реактивности у подростков-европеоидов, уроженцев Северо-Востока России // Здоровье населения и среда обитания: ЗНиСО. 2018. № 9(306). С. 28–32. DOI: [10.35627/2219-5238/2018-306-9-28-32](https://doi.org/10.35627/2219-5238/2018-306-9-28-32)
9. Farah B.Q., Barros M.V., Balagopal B., Ritti-Dias R.M. Heart Rate Variability and Cardiovascular Risk Factors in Adolescent Boys // J. Pediatr. 2014. Vol. 165, № 5. P. 945–950. DOI: [10.1016/j.jpeds.2014.06.065](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.06.065)
10. Weise M., Eisenhofer G., Merke D.P. Pubertal and Gender-Related Changes in the Sympathoadrenal System in Healthy Children // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87, № 11. P. 5038–5043. DOI: [10.1210/jc.2002-020590](https://doi.org/10.1210/jc.2002-020590)
11. Литвинова Н.А. Роль психофизиологических показателей в механизме адаптации к умственной и физической деятельности: моногр. Кемерово: Кемеров. гос. ун-т, 2012. 168 с.
12. Штина И.Е., Валина С.Л., Устинова О.Ю., Эйфельд Д.А., Зенина М.Т. Особенности вегетативного и тиреоидного статуса у школьников при различной напряженности учебного процесса // Гигиена и санитария. 2019. Т. 98, № 2. С. 183–188. DOI: [10.18821/0016-9900-2019-98-2-183-188](https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-2-183-188)
13. Баевский Р.М., Куриллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984. 221 с.
14. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. Иваново: Изд-во Иван. гос. мед. акад., 2002. 288 с.
15. Шаранов А.Н., Сельверова Н.Б., Догадкина С.Б., Кмить Г.В., Рублева Л.В., Безобразова В.Н., Ермакова И.В. Возрастное развитие сердечно-сосудистой системы, автономной нервной регуляции сердечного ритма и эндокринной системы у школьников 10–15 лет // Новые исследования. 2018. № 2(55). С. 39–56.
16. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Circulation. 1996. Vol. 93, № 5. P. 1043–1065.
17. Ubiria I., Telia A., Abuladze G. Relation Between Heart Rate Variability and Peak Expiratory Flow in Healthy Schoolchildren // Bull. Georg. Acad. Sci. 2003. Vol. 167, № 3. P. 546–548.
18. Yamamoto Y., Hughson R.L., Peterson J.C. Autonomic Control of Heart Rate During Exercise Studied by Heart Rate Variability // J. Appl. Physiol. (1985). 1991. Vol. 71, № 3. P. 1136–1142. DOI: [10.1152/jappt.1991.71.3.1136](https://doi.org/10.1152/jappt.1991.71.3.1136)
19. Ширяев О.Ю., Ивлева Е.И. Нарушение вегетативного гомеостаза при тревожно-депрессивных расстройствах и методы их коррекции // Приклад. информ. аспекты медицины. 1999. Т. 2, № 4. С. 54–57.

References

1. Agadzhanian N.A., Tsaturyan L.D., Kuvandykova R.Kh. Osobnosti vegetativnoy regulyatsii serdechnogo ritma, pokazateley perifericheskoy krovi i gormonal'nogo profilya u podrostkov Stavropol'skogo kraya: etnofiziologicheskii aspekt [Features of Autonomic Regulation of Heart Rhythm, Peripheral Blood and Hormonal Profile in Adolescents of Stavropol Region: Ethnophysiological Aspects]. *Ekologiya cheloveka*, 2015, no. 8, pp. 26–31.
2. Artamonova I.A. Korrektsiya psikhofizicheskogo sostoyaniya shkol'nikov [Correction of Psychophysical Status in Schoolchildren]. *Chelovek. Sport. Meditsina*, 2016, vol. 16, no. 1, pp. 18–23. DOI: [10.14529/hsm160103](https://doi.org/10.14529/hsm160103)
3. Kazin E.M., Sviridova I.A., Chetverik O.N., Zarchenko P.Y., Tarasova O.L., Sherer T.I., Fedorov A.I. Influence of Age, Gender and Typological Features of Adolescents on the Formation of Adaptive Possibilities in the Conditions of Training in Middle School. Message 1: Age and Gender Characteristics of the Psycho-Physiological and Psycho-Social Adaptation. *Bull. Kemerovo State Univ.*, 2017, no. 1, pp. 112–123 (in Russ.). DOI: [10.21603/2078-8975-2017-1-112-123](https://doi.org/10.21603/2078-8975-2017-1-112-123)
4. Tarasova O.L., Fedorov A.I., Kazin E.M., Igisheva L.N., Chetverik O.N. Integrated Assessment of Neurodynamic and Autonomic Indicators in Adolescents: Age-Specific, Gender-Specific, and Typological Characteristics. *Hum. Physiol.*, 2017, vol. 43, no. 1, pp. 37–46. DOI: [10.1134/S0362119716060190](https://doi.org/10.1134/S0362119716060190)

5. Timofeeva E.P., Ryabichenko T.I., Skosyreva G.A., Kartseva T.V. The Autonomic Nervous System in 15–17-Year-Old Adolescents. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*, 2016, vol. 61, no. 4, pp. 82–87 (in Russ.). DOI: [10.21508/1027-4065-2016-61-4-82-87](https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-82-87)
6. Artamonova S.Yu., Ammosova A.M., Zakharova N.M., Markova S.V., Stepanova L.A., Khandy M.V. Sostoyanie vegetativnoy nervnoy sistemy u podrostkov goroda Yakutska [The State of Autonomic Nervous System in Teenagers of the City of Yakutsk]. *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M.K. Ammosova. Ser.: Meditsinskie nauki*, 2018, vol. 13, no. 4, pp. 33–38.
7. Demin D.B., Poskotinova L.V., Krivonogova E.V. Vozrastnye osobennosti funktsional'nykh pokazateley serdechno-sosudistoy sistemy u podrostkov razlichnykh arkticheskikh territoriy [Age Features of Cardiovascular System Functional Parameters in Adolescents Living in Different Arctic Areas]. *Ekologiya cheloveka*, 2015, no. 7, pp. 27–32.
8. Loskutova A.N. Pokazateli variabel'nosti serdechnogo ritma i vegetativnoy reaktivnosti u podrostkov-evropeoidov, urozhentsev Severo-Vostoka Rossii [Indicators of Variability of Heart Rhythm and Autonomic Reactivity in Caucasian Adolescents Born in Russian Northeast]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya: ZNiSO*, 2018, no. 9, pp. 28–32. DOI: [10.35627/2219-5238/2018-306-9-28-32](https://doi.org/10.35627/2219-5238/2018-306-9-28-32)
9. Farah B.Q., Barros M.V., Balagopal B., Ritti-Dias R.M. Heart Rate Variability and Cardiovascular Risk Factors in Adolescent Boys. *J. Pediatr.*, 2014, vol. 165, no. 5, pp. 945–950. DOI: [10.1016/j.jpeds.2014.06.065](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.06.065)
10. Weise M., Eisenhofer G., Merke D.P. Pubertal and Gender-Related Changes in the Sympathoadrenal System in Healthy Children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, vol. 87, no. 11, pp. 5038–5043. DOI: [10.1210/jc.2002-020590](https://doi.org/10.1210/jc.2002-020590)
11. Litvinova N.A. Rol' psikhofiziologicheskikh pokazateley v mekhanizme adaptatsii k umstvennoy i fizicheskoy deyatel'nosti [The Role of Psychophysiological Indicators in the Mechanisms of Adaptation to Mental and Physical Activity]. Kemerovo, 2012. 168 p.
12. Shtina I.E., Valina S.L., Ustinova O.Yu., Eysfel'd D.A., Zenina M.T. Osobennosti vegetativnogo i tireoidnogo statusa u shkol'nikov pri razlichnoy napryazhennosti uchebnogo protsessa [Peculiarities of Autonomic and Thyroidal State in Schoolchildren Under Different Intensity of Educational Process]. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 2, pp. 183–188. DOI: [10.18821/0016-9900-2019-98-2-183-188](https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-2-183-188)
13. Baevskiy R.M., Kirillov O.I., Kletskin S.Z. *Matematicheskiy analiz izmeneniy serdechnogo ritma pri stresse* [Mathematical Analysis of Changes in Heart Rate During Stress]. Moscow, 1984. 221 p.
14. Mikhaylov V.M. *Variabel'nost' ritma serdtsa: opyt prakticheskogo primeneniya metoda* [Heart Rate Variability: The Experience of Practical Application of the Method]. Ivanovo, 2002. 288 p.
15. Sharapov A.N., Sel'verova N.B., Dogadkina S.B., Kmit' G.V., Rubleva L.V., Bezobrazova V.N., Ermakova I.V. Vozrastnoe razvitiye serdechno-sosudistoy sistemy, avtonomnoy nervnoy regulyatsii serdechnogo ritma i endokrinnoy sistemy u shkol'nikov 10–15 let [Age-Related Development of the Cardiovascular System, Autonomic Nervous Regulation of the Heart Rhythm and Endocrine System in 10–15-Year-Old Schoolchildren]. *Novye issledovaniya*, 2018, no. 2, pp. 39–56.
16. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*, 1996, vol. 93, no. 5, pp. 1043–1065.
17. Ubiria I., Telia A., Abuladze G. Relation Between Heart Rate Variability and Peak Expiratory Flow in Healthy Schoolchildren. *Bull. Georg. Acad. Sci.*, 2003, vol. 167, no. 3, pp. 546–548.
18. Yamamoto Y., Hughson R.L., Peterson J.C. Autonomic Control of Heart Rate During Exercise Studied by Heart Rate Variability. *J. Appl. Physiol. (1985)*, 1991, vol. 71, no. 3, pp. 1136–1142. DOI: [10.1152/jappl.1991.71.3.1136](https://doi.org/10.1152/jappl.1991.71.3.1136)
19. Shiryayev O.Yu., Ivleva E.I. Narushenie vegetativnogo gomeostaza pri trevozhno-depressivnykh rasstroystvakh i metody ikh korrektsii [Malfunction of Autonomic Homeostasis in Anxiety-Depressive Disorders and Methods for Correcting Them]. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny*, 1999, vol. 2, no. 4, pp. 54–57.

DOI: 10.37482/2687-1491-Z086

*Evgeniya N. Nikolaeva** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3874-8634>

*Ol'ga N. Kolosova*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6965-2600>

*Vilyuya A. Alekseeva** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9425-3062>

*Alla B. Gur'eva** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2398-0542>

*M.K. Ammosov North-Eastern Federal University
(Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia), Russian Federation)

**Institute for Biological Problems of Cryolithozone, Federal Research Centre
“The Yakut Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”
(Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia), Russian Federation)

HEART RATE REGULATION IN ADOLESCENTS OF DIFFERENT ETHNIC GROUPS IN NORTHEAST RUSSIA

The climatic and geographical conditions of Russia's northeastern region form certain biological adaptation mechanisms in the population, contributing to the body's optimal functioning in this environment. In spite of the fact that the body's adaptation mechanisms to extreme conditions of Northeast Russia have been sufficiently studied, this issue remains relevant. The influence of negative factors during adolescence, when the body is extremely vulnerable, can disrupt the adaptation mechanisms and initiate pre-pathological and pathological processes. The function of the cardiovascular system is one of the main indicators that can be used to evaluate the body's adaptive mechanisms. Therefore, the **purpose** of this research was to study heart rhythm regulation mechanisms in adolescents (Russians and Yakuts) permanently living in Northeast Russia. **Materials and methods.** Heart rate variability (HRV) parameters were evaluated in adolescents (native Yakuts and second-generation Russian newcomers to Yakutsk) aged 14–15 years (mean age 14.34 ± 0.17 years) studying at the secondary schools of Yakutsk. **Results.** We found an increase in the share of the very low frequency spectrum in the total HRV spectrum in Russian girls and boys (48.8 and 47.5 %, respectively) and in Yakut boys (47.9 %), which indicates an increased activity of neurohumoral regulation of metabolic processes in adolescents due to the extreme climatic and geographical conditions. Moreover, some ethnic features of heart rate regulation were identified. Unlike their Russian peers, Yakut adolescents showed statistically significant sex-related differences in HRV ($p < 0.01$): in boys the autonomic balance is shifted towards the sympathetic division, the power of the high-frequency spectrum is decreased, and the stress index is increased. HRV spectral power parameters in the remaining groups correspond to the average age norm and indicate a favourable course of adaptation processes with a high level of the body's mobilization and restorative potential.

Keywords: heart rate variability, autonomic balance, heart regulation, 14–15-year-old adolescents, adaptation, extreme climatic and geographical conditions, Northeast Russia.

Поступила 24.05.2021

Принята 10.11.2021

Received 24 May 2021

Accepted 10 November 2021

Corresponding author: Evgeniya Nikolaeva, address: ul. Oyunskogo 27, Yakutsk, 677013, Republic of Sakha (Yakutia), Russian Federation; e-mail: en.nikolaeva@mail.ru

For citation: Nikolaeva E.N., Kolosova O.N., Alekseeva V.A., Gur'eva A.B. Heart Rate Regulation in Adolescents of Different Ethnic Groups in Northeast Russia. *Journal of Medical and Biological Research*, 2022, vol. 10, no. 1, pp. 15–23. DOI: 10.37482/2687-1491-Z086

УДК [612.176.4+612.43]:613.95+373.3

DOI: 10.37482/2687-1491-Z087

АДАПТАЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМ МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ К КОГНИТИВНОЙ НАГРУЗКЕ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ТЕСТА НА НОУТБУКЕ

А.Н. Шарапов* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6862-8115>

О.Н. Адамовская* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0197-3379>

С.Б. Догадкина* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7387-9998>

И.В. Ермакова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7430-4849>

Г.В. Кмить* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3749-9891>

Л.В. Рублева* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0363-2375>

*Институт возрастной физиологии Российской академии образования
(Москва)

Адаптация организма детей к когнитивной деятельности является важной проблемой возрастной физиологии. **Цель** исследования – оценить характер адаптации сердечно-сосудистой и эндокринной систем детей младшего школьного возраста к когнитивной нагрузке при выполнении теста на ноутбуке. **Материалы и методы.** Методами спектрального и временного анализа вариабельности сердечного ритма, электрокардиографии, биполярной реоэнцефалографии, тонометрии и иммуноферментного определения концентрации кортизола в слюне обследовано 32 ребенка младшего школьного возраста (10–11 лет) при выполнении когнитивного задания (таблицы Анфимова) на ноутбуке. Показатели сердечно-сосудистой системы оценивали до и во время теста, слюну собирали до и после когнитивной нагрузки. **Результаты.** У младших школьников процесс краткосрочной адаптации сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем к когнитивной нагрузке происходил благоприятно, без напряжения механизмов регуляции и сопровождался усилением симпатических влияний, увеличением частоты сердечных сокращений, уменьшением интервала RR, повышением тонуса средних и мелких сосудов в затылочных областях головного мозга без изменения показателей, характеризующих интенсивность кровотока. Выявлено два типа реакции эндокринной системы на когнитивную нагрузку: I – повышение концентрации кортизола в слюне, наблюдаемое у 40 % детей; II – понижение уровня данного гормона, характерное для большинства обследованных младших школьников. Полученные результаты показали, что краткосрочная адаптация сердечного ритма, гемодинамических показателей к когнитивной нагрузке у младших школьников имеет благоприятный ха-

Ответственный за переписку: Ермакова Ирина Владимировна, *адрес:* 140009, Московская обл., г. Люберцы, ул. Красногорская, д. 33; *e-mail:* ermek61@mail.ru

Для цитирования: Шарапов А.Н., Адамовская О.Н., Догадкина С.Б., Ермакова И.В., Кмить Г.В., Рублева Л.В. Адаптация сердечно-сосудистой и эндокринной систем младших школьников к когнитивной нагрузке при выполнении теста на ноутбуке // Журн. мед.-биол. исследований. 2022. Т. 10, № 1. С. 24–33. DOI: 10.37482/2687-1491-Z087

рактик. Отличительная особенность детей этого возраста – упреждающая реакция эндокринной системы на воздействие факторов внешней среды, что проявилось в повышении уровня стресс-гормона кортизола до когнитивной нагрузки.

Ключевые слова: дети младшего школьного возраста, адаптация к когнитивной нагрузке, сердечно-сосудистая система, вариабельность сердечного ритма, вегетативная нервная система, кортизол, мозговое кровообращение.

Современный мир характеризуется стремительным развитием и распространением информационных технологий, что приводит к постоянному увеличению числа детей, которые используют компьютер на школьных уроках, для подготовки домашних заданий, а также проводят за ним свободное время. Последствия использования цифровых технологий в настоящее время недостаточно изучены, по всей видимости, многофакторны и могут зависеть от типа используемой компьютерной техники, количества «экранного» времени, а также от физического и психологического состояния ребенка. Все это диктует необходимость более детального и тщательного изучения влияния компьютерных технологий на состояние организма школьников.

Основным видом деятельности младших школьников является учеба, успешность которой во многом зависит от умственной работоспособности, для оценки которой широко применяется корректурная проба по таблицам Анфимова [1–4].

В современной литературе практически отсутствуют данные о реакции сердечно-сосудистой и эндокринной систем ребенка на когнитивную нагрузку, при работе с компьютером, хотя эти системы первыми включаются в процесс адаптации и могут определять его эффективность. В некоторых исследованиях, проведенных в этом направлении, изучались отдельные аспекты адаптивных изменений в сердечно-сосудистой и эндокринной системах [5–10].

Цель исследования – оценить характер адаптации сердечно-сосудистой и эндокринной систем детей младшего школьного возраста к когнитивной нагрузке при выполнении теста на ноутбуке.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 32 учащихся 4-го класса I-II групп здоровья (средний возраст – $10,54 \pm 0,06$ лет; средний рост – $145,65 \pm 0,63$ см; средняя масса тела – $34,00 \pm 0,36$ кг). До начала обследования родители участников дали письменное согласие. Основопологающим принципом исследования было отсутствие риска для здоровья детей, соблюдение гуманных и этических норм согласно Хельсинкской декларации (с изменениями 2013 года).

В качестве когнитивной нагрузки использовали компьютеризированный вариант корректурной пробы по таблицам Анфимова – задание, оценивающее умственную работоспособность и используемое для оценки устойчивости, распределения и переключения внимания у детей и подростков. На экране ноутбука предъявлялась буквенная таблица, при просмотре которой слева направо нужно было находить буквы «В» и «К», отмечая их косой чертой с помощью определенных клавиш клавиатуры. Ноутбук (марки HP), используемый для выполнения когнитивного задания, имел следующие характеристики: разрешение экрана – 1366×768 пикселей; LED-подсветка. Тест выполнялся в течение 5 мин.

Электрокардиограмму (ЭКГ) регистрировали с помощью компьютерного кардиографа «Поли-Спектр-12» («Нейрософт», г. Иваново). Кардиоинтервалограммы изучали методами временного и спектрального анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР). Регистрацию ЭКГ проводили в положении обследуемого сидя до предъявления когнитивного задания (исходное состояние) и на 3-5-й минуте выполнения теста (нагрузка).

Для оценки ВСП использовали показатели временного (стандартное отклонение величин нормальных R-R-интервалов (SDNN, мс); квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов N-N (RMSSD, мс); долю последовательных интервалов N-N, различие между которыми превышает 50 мс (pNN50, %), и спектрального (общая мощность спектра (TP, мс²); мощность (%) высокочастотных (HF), низкочастотных (LF) и очень низкочастотных (VLF) колебаний) анализа. Для оценки баланса между симпатической и парасимпатической системами использовали отношение мощностей низкочастотного и высокочастотного диапазонов спектра (коэффициент LF/HF) [11].

Биоэлектрические функции (возбудимость и проводимость) миокарда определяли во II стандартном отведении ЭКГ. Оценивали следующие показатели ЭКГ: длительность сердечного цикла (RR, с); продолжительность предсердно-желудочковой проводимости (PQ, с); длительность электрической систолы желудочков (QT, с); амплитуду зубцов P, R, T (мм).

Состояние центральной гемодинамики оценивали по следующим показателям: систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление, пульсовое давление (ПД), частота сердечных сокращений (ЧСС), ударный (УО) и минутный (МОК) объемы кровообращения. Давление и частоту пульса измеряли с помощью цифрового аппарата AND модели UA-777 (Япония) с использованием детской манжеты. Пульсовое давление определяли по формуле $ПД = САД - ДАД$. Ударный объем вычисляли по формуле Старра для детей 8–14 лет: $УО = 80 + 0,5 \cdot ПД - 0,6 \cdot ДАД - 2 \cdot \text{возраст}$. Минутный объем кровообращения рассчитывали по формуле $МОК = УО \cdot ЧСС$.

Оценку мозгового кровообращения проводили методом биполярной реоэнцефалографии (РЭГ), реограммы регистрировали с помощью прибора «Рео-Спектр» («Нейрософт», г. Иваново). Определяли следующие показатели реографического комплекса: реографический индекс (РИ, у. е.) – характеризует величину

пульсового кровенаполнения; время быстрого кровенаполнения (a_1 , с) – отражает состояние тонуса сосудов распределения; время медленного кровенаполнения (a_2 , с) – показывает состояние тонуса сосудов сопротивления; время восходящей части реоволны (a , с) – свидетельствует о состоянии сосудистой стенки; модуль упругости (a/RR , %); дикротический индекс (di , %) – характеризует тонус сосудов мелкого калибра, позволяет судить о периферическом сосудистом сопротивлении; амплитудно-частотный показатель (АЧП, у. е.) – отражает кровоток в единицу времени.

Реакцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) оценивали по концентрации кортизола в слюне, которую собирали до и после когнитивной нагрузки. Концентрацию гормона (в нанogramмах на миллилитр) определяли на анализаторе Stat Fax 2100 (США), применяемом для иммуноферментного анализа (ИФА), с помощью коммерческих наборов фирмы DRG International, Inc. Пробы до ИФА хранили при температуре -20°C . Анализ выполняли согласно протоколу диагностического набора фирмы-производителя, контрольные показатели не выходили за рамки указанных пределов.

Полученные данные обрабатывали с помощью программы SPSS 23. Вычисляли среднее значение (M) и стандартную ошибку среднего (m). Применяли t -тест Стьюдента для независимых и попарно сопряженных выборок с целью проверки статистических гипотез исследования и корреляционный анализ (коэффициент Пирсона) для оценки тесноты статистической связи между показателями. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Статистический анализ не выявил половых различий реакции сердечно-сосудистой, вегетативной нервной и эндокринной систем на когнитивную нагрузку (корректирующая проба по таблицам Анфимова), поэтому мальчики и девочки были объединены в одну группу. Данные временного и спектрального анализа ВСП младших школьников представлены в *табл. 1*.

Таблица 1

**ИЗМЕНЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА
У МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ ($n = 32$) ПРИ КОГНИТИВНОЙ НАГРУЗКЕ
(тест на ноутбуке), $M \pm m$**
**CHANGES IN HEART RATE VARIABILITY
IN PRIMARY SCHOOL CHILDREN ($n = 32$) UNDER COGNITIVE LOAD
(test on a laptop), $M \pm m$**

Показатель	Исходное состояние	Нагрузка	p
<i>Спектральный анализ</i>			
TP, ms^2	3359,57±331,48	2533,00±192,45	0,001
VLF, %	34,61±2,99	36,06±1,96	0,595
LF, %	35,69±2,05	45,20±1,90	0,000
HF, %	29,57±2,00	18,76±1,08	0,000
LF/HF	1,38±0,12	2,68±0,22	0,000
<i>Временной анализ</i>			
SDNN, мс	45,57±2,46	40,29±1,71	0,000
RMSSD, мс	33,50±3,30	21,67±0,95	0,000
pNN50, %	9,45±1,64	3,68±0,37	0,000

Выполнение когнитивного задания сопровождалось снижением суммарной активности вегетативных воздействий на сердечный ритм (TP), ослаблением парасимпатических воздействий (HF, RMSSD, pNN50) и активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы (LF, LF/HF).

Процесс срочной адаптации центральной гемодинамики к когнитивной нагрузке происходил без существенного напряжения (табл. 2). При этом отмечено значительное увеличение ЧСС ($p = 0,000$), снижение ПД ($p = 0,000$) и некоторое снижение УО (на уровне тенденции – $p = 0,055$).

Таблица 2

**ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ
У МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ ($n = 32$) ПРИ КОГНИТИВНОЙ НАГРУЗКЕ
(тест на ноутбуке), $M \pm m$**
**CHANGES IN CENTRAL HAEMODYNAMIC PARAMETERS
IN PRIMARY SCHOOL CHILDREN ($n = 32$) UNDER COGNITIVE LOAD
(test on a laptop), $M \pm m$**

Показатель	Исходное состояние	Нагрузка	p
ЧСС, уд/мин	78,4±2,47	85,5±2,05	0,000
САД, мм рт. ст.	94,5±1,20	94,2 ±1,48	0,799
ДАД, мм рт. ст.	60,4±1,72	62,7±1,94	0,208
ПД, мм рт. ст.	34,1±1,49	31,4±1,26	0,000
УО, мл	39,4±1,68	36,7±1,05	0,055
МОК, л/мин	3,1±0,17	3,1±0,12	0,607

Для оценки функционального состояния и адаптационных возможностей миокарда младших школьников методом ЭКГ были изучены основные биоэлектрические функции миокарда при когнитивной нагрузке (табл. 3).

Краткосрочная адаптация мозгового кровообращения к когнитивной нагрузке характеризовалась повышением тонуса средних и мелких сосудов (a_2 , с; a/RR , %) в затылочных областях (см. рисунок), без значимых изменений показателя

Таблица 3

ИЗМЕНЕНИЕ ОСНОВНЫХ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЭКГ
У МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ ($n = 32$) ПРИ КОГНИТИВНОЙ НАГРУЗКЕ

(тест на ноутбуке), $M \pm m$

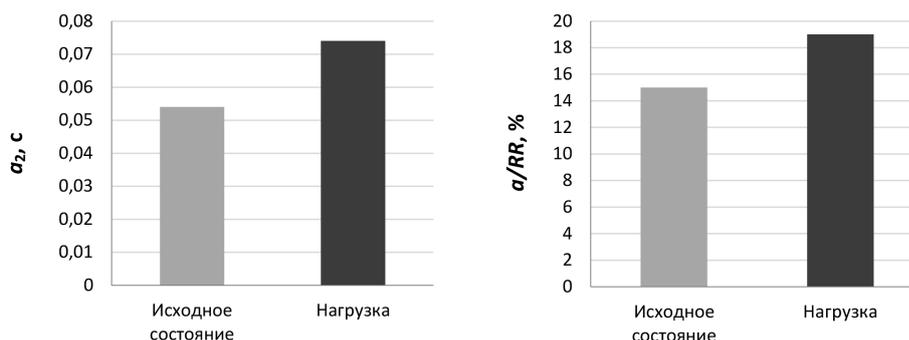
CHANGES IN KEY BIOELECTRICAL ECG PARAMETERS
IN PRIMARY SCHOOL CHILDREN ($n = 32$)

UNDER COGNITIVE LOAD (test on a laptop), $M \pm m$

Показатель	Исходное состояние	Нагрузка	p
RR, с	0,70±0,016	0,66±0,014	0,01
PQ, с	0,128±0,002	0,127±0,002	0,756
QT, с	0,359±0,003	0,356±0,003	0,673
P, мм	1,14±0,052	1,22±0,061	0,03
R, мм	9,77±0,499	9,85±0,500	0,585
T, мм	3,19±0,162	3,11±0,155	0,659

Адаптация биоэлектрических процессов миокарда характеризовалась снижением продолжительности сердечного цикла (RR) и увеличением амплитуды зубца Р во II стандартном отведении. Продолжительность предсердно-желудочковой проводимости (PQ) и электрической систолы (QT) существенно не изменялась.

телей реоэнцефалограммы в лобных областях головного мозга. Данный тип гемодинамической реакции свидетельствует о перераспределении кровотока в пользу активно работающих областей мозга без существенных изменений суммарного мозгового кровотока за счет механизмов ауторегуляции.



Динамика показателей мозгового кровообращения (затылочное отведение OO_1) у младших школьников при когнитивной нагрузке (тест на ноутбуке): изменения статистически значимы ($p < 0,05$)

Dynamics of cerebral circulation parameters (occipital lead OO_1) in primary school children under cognitive load (test on a laptop): the changes are statistically significant ($p < 0.05$)

При изучении реакции эндокринной системы младших школьников на когнитивную нагрузку установлено, что уровень кортизола до и после теста статистически значимо не различался ($p = 0,410$). В ходе индивидуального анализа динамики концентрации данного гормона выявлено, что после выполнения когнитивного теста (таблицы Анфимова) у 37,50 % детей происходило повышение уровня гормона (на $20,89 \pm 1,98$ %), а у 62,50 % – понижение (на $18,70 \pm 1,25$ %). Реактивность ГГНС, характеризующуюся повышением концентрации кортизола, мы определили как I тип реакции, а характеризующуюся понижением данного показателя – как II тип реакции. При этом уровень кортизола до теста у детей с I типом реакции оказался ниже по сравнению с таковым у детей со II типом, но без статистически значимых различий.

Обсуждение. Динамика ВСР во время какой-либо деятельности, в т. ч. и при умственной нагрузке в ходе выполнения задания на электронных устройствах, отражает адаптивные возможности организма и может служить прогностическим маркером успешности адаптации.

Известно, что характер адаптивных сдвигов сердечно-сосудистой системы при воздействии факторов внешней среды определяется исходным состоянием вегетативной нервной системы. В нашем исследовании у детей 10–11 лет установлен одинаковый вклад высокочастотного (HF), низкочастотного (LF) и очень низкочастотного (VLF) компонентов в регуляцию сердечного ритма (см. *табл. 1*), т. е. ВСР характеризовался сбалансированностью сегментарных (симпатического и парасимпатического) и надсегментарных отделов вегетативной нервной системы (VLF-компонента). Необходимо отметить, что мощность очень низкочастотного компонента значимо не изменялась в ходе когнитивной нагрузки и оставалась довольно высокой (36 %). Роль надсегментарных отделов вегетативной нервной системы (VLF-компонента) в адаптации сердечно-сосудистой системы к воздействию внешних факторов у детей довольно высока: за счет выраженной связи автономных

уровней регуляции с надсегментарными обеспечивается высокий уровень функционирования кровообращения [12]; такой вариант адаптации характерен в большей степени для детей до 14–15 лет [13].

При выполнении когнитивного задания младшими школьниками отмечалось снижение тонуса вегетативной нервной системы, уменьшение парасимпатической активности, усиление симпатических влияний, что согласуется с данными, полученными другими авторами [14–16]. По мнению некоторых ученых, высокая симпатическая активность при выполнении когнитивного задания понижает концентрацию внимания [17], особенно при действии монотонных раздражителей, какими являются буквы таблицы Анфимова.

Необходимо отметить, что у младших школьников при выполнении тестового задания в наибольшей степени изменялись ЧСС (повышалась) и ПД (снижалось), в наименьшей степени – показатели мозговой гемодинамики (повышался тонус сосудов и не изменялись показатели, характеризующие интенсивность кровотока). Выявленные незначительные изменения параметров гемодинамики, видимо, связаны с повышением симпатической активности, а также с медленно реагирующими гуморальными факторами. Некоторые авторы считают, что возрастание ЧСС при умственной работе может быть связано с возбуждением β_1 -адренергических рецепторов симпатического отдела автономной нервной системы [18].

Широко известным физиологическим маркером реакции эндокринной системы на влияние факторов окружающей среды является кортизол. Измерение уровня данного гормона в слюне, а не в крови наиболее приемлемо при исследовании реактивности ГГНС у детей в ходе естественного школьного эксперимента [19, 20]. Примерно у 40 % детей когнитивная нагрузка, выполняемая на ноутбуке, вызвала повышение концентрации кортизола. Аналогичная стресс-реактивность также наблюдается у взрослых лиц при работе на компьютере [10]. У большинства детей отмечалась неудов-

летворительная эндокринная регуляция, которая характеризовалась активацией ГГНС до когнитивной нагрузки. Эта особенность детей младшего школьного возраста проявляется как в ситуации учебного или социального стресса, так и во время профилактического медицинского осмотра [20–22].

Таким образом, проведенное комплексное исследование позволило установить, что у младших школьников процесс краткосрочной адаптации сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем к когнитивной нагрузке происходит благоприятно, без напряжения механизмов регуляции и сопровождается усилением симпатической активности, увеличением ЧСС, уменьшением интервала RR, повышении-

ем тонуса средних и мелких сосудов в затылочных областях головного мозга без изменения показателей, характеризующих интенсивность кровотока. Выявлено два типа реакции эндокринной системы на когнитивную нагрузку: I – повышение концентрации кортизола в слюне, II – понижение уровня данного гормона.

Настоящая работа является начальным этапом продолжающегося проекта и направлена на решение проблем профилактики и коррекции неблагоприятных изменений функционального состояния организма детей и подростков в процессе обучения с использованием компьютерных технологий, повышения их работоспособности и школьной успешности.

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Криволапчук И.А., Мышьяков В.В., Герасимова А.А., Криволапчук И.И., Кесель С.А., Савушкина Е.В. Умственная работоспособность учащихся начальной школы при разной организации режима физической активности // Сиб. пед. журн. 2019. № 6. С. 140–153. DOI: [10.15293/1813-4718.1906.13](https://doi.org/10.15293/1813-4718.1906.13)
2. Кучма В.Р., Ткачук Е.А., Тармаева И.Ю. Психофизиологическое состояние детей в условиях информатизации их жизнедеятельности и интенсификации образования // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 12. С. 1183–1188. DOI: [10.18821/0016-9900-2016-95-12-1183-1188](https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-12-1183-1188)
3. Сидоренко И.А. Повышение умственной работоспособности у школьников среднего возраста (11–13 лет) средствами хатха-йоги // Науч.-спортив. вестн. Урала и Сибири. 2020. № 1(25). С. 42–46.
4. Чельщикова Т.В., Гречишкина С.С., Аббасова Л.А. Динамика умственной работоспособности младших школьников // Материалы Междунар. науч. конф. «Биосфера и человек» (24–25 октября 2019 г.) / Адыг. гос. ун-т, науч. ред. А.В. Шаханова. Майкоп: ЭлИТ, 2019. С. 416–417. URL: <https://201824.selcdn.ru/elit-110/index.html> (дата обращения: 10.11.2020).
5. Соколов С.А., Подковкин В.Г. Особенности изменений физиологических и биохимических показателей школьников разного пола при работе за компьютером // Изв. Самар. науч. центра РАН. 2009. Т. 11, № 1-4. С. 773–775.
6. Шарапов А.Н., Безобразова В.Н., Зиненко Е.С., Кмить Г.В. Краткосрочная адаптация сердечно-сосудистой системы детей 5–7 лет к умственной нагрузке // Физиология человека. 2010. Т. 36, № 3. С. 74–81.
7. Догадкина С.Б., Ермакова И.В., Кмить Г.В., Рублева Л.В. Влияние умственной нагрузки, выполняемой на планшете и ноутбуке на сердечно-сосудистую и эндокринную системы детей 9 лет // Новые исследования. 2019. № 2(58). С. 5–22.
8. Cassidy-Bushrow A.E., Johnson D.A., Peters R.M., Burmeister C., Joseph C.L. Time Spent on the Internet and Adolescent Blood Pressure // J. Sch. Nurts. 2015. Vol. 31, № 5. P. 374–384. DOI: [10.1177/1059840514556772](https://doi.org/10.1177/1059840514556772)
9. Celka P., Charlton P.H., Farukh B., Chowienczyk P., Alastruey J. Influence of Mental Stress on the Pulse Wave Features of Photoplethysmograms // Healthc. Technol. Lett. 2019. Vol. 7, № 1. P. 7–12. DOI: [10.1049/htl.2019.0001](https://doi.org/10.1049/htl.2019.0001)
10. Trico D., Fanfani A., Varocchi F., Bernini G. Endocrine and Haemodynamic Stress Responses to an Arithmetic Cognitive Challenge // Neuro Endocrinol. Lett. 2017. Vol. 38, № 3. P. 182–186.
11. van den Berg M., Rijnbeek P.R., Niemeijer M.N., Hofman A., van Herpen G., Bots M.L., Hillege H., Swenne C.A., Eijgelsheim M., Stricker B.H., Kors J.A. Normal Values of Corrected Heart-Rate Variability in 10-Second Electrocardiograms for All Ages // Front. Physiol. 2018. Vol. 9. Art. № 424. DOI: [10.3389/fphys.2018.00424](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00424)

12. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997. 236 с.
13. Адамовская О.Н., Ермакова И.В., Сельверова Н.Б. Особенности вегетативной и гормональной реактивности при умственной деятельности у детей и подростков // Физиология человека. 2018. Т. 44, № 5. С. 14–21. DOI: [10.1134/S0131164618050028](https://doi.org/10.1134/S0131164618050028)
14. Castaldo R., Xu W., Melillo P., Pecchia L., Santamaria L., James C. Detection of Mental Stress Due to Oral Academic Examination via Ultra-Short-Term HRV Analysis // Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. 2016. Vol. 2016. P. 3805–3808. DOI: [10.1109/embc.2016.7591557](https://doi.org/10.1109/embc.2016.7591557)
15. Dimitriev D., Saperova E.V., Dimitriev A., Karpenko Y. Recurrence Quantification Analysis of Heart Rate During Mental Arithmetic Stress in Young Females // Front. Physiol. 2020. Vol. 11. Art. № 40. DOI: [10.3389/fphys.2020.00040](https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00040)
16. Jalilian H., Zamanian Z., Gorjizadeh O., Riaei S., Monazzam M.R., Abdoli-Eramaki M. Autonomic Nervous System Responses to Whole-Body Vibration and Mental Workload: A Pilot Study // Int. J. Occup. Environ. Med. 2019. Vol. 10, № 4. P. 174–184. DOI: [10.15171/ijoem.2019.1688](https://doi.org/10.15171/ijoem.2019.1688)
17. Rudd K.L., Yates T.M. The Implications of Sympathetic and Parasympathetic Regulatory Coordination for Understanding Child Adjustment // Dev. Psychobiol. 2018. Vol. 60, № 8. P. 1023–1036. DOI: [10.1002/dev.21784](https://doi.org/10.1002/dev.21784)
18. Gordan R., Gwathmey J.K., Xie L.-H. Autonomic and Endocrine Control of Cardiovascular Function // World J. Cardiol. 2015. Vol. 7, № 4. P. 204–214. DOI: [10.4330/wjc.v7.i4.204](https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i4.204)
19. Dimolareva M., Gee N.R., Pfeffer K., Maréchal L., Pennington K., Meints K. Measuring Cortisol in the Classroom with School-Aged Children – a Systematic Review and Recommendations // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2018. Vol. 15, № 5. Art. № 1025. DOI: [10.3390/ijerph15051025](https://doi.org/10.3390/ijerph15051025)
20. Kapsdorfer D., Hlavacova N., Vondrova D., Argalasova L., Sevcikova L., Jezova D. Neuroendocrine Response to School Load in Prepubertal Children: Focus on Trait Anxiety // Cell. Mol. Neurobiol. 2018. Vol. 38, № 1. P. 155–162. DOI: [10.1007/s10571-017-0544-7](https://doi.org/10.1007/s10571-017-0544-7)
21. Gunnar M.R., Wewerka S., Frenn K., Long J.D., Griggs C. Developmental Changes in Hypothalamus–Pituitary–Adrenal Activity over the Transition to Adolescence: Normative Changes and Associations with Puberty // Dev. Psychopathol. 2009. Vol. 21, № 1. P. 69–85. DOI: [10.1017/s0954579409000054](https://doi.org/10.1017/s0954579409000054)
22. Vlad R., Pop A.M., Olah P., Monea M. The Evaluation of Dental Anxiety in Primary School Children: A Cross-Sectional Study from Romania // Children (Basel). 2020. Vol. 7, № 10. Art. № 158. DOI: [10.3390/children7100158](https://doi.org/10.3390/children7100158)

References

1. Krivolapchuk I.A., Mysh'yakov V.V., Gerasimova A.A., Krivolapchuk I.I., Kesel' S.A., Savushkina E.V. Umstvennaya rabotosposobnost' uchaschikhysya nachal'noy shkoly pri raznoy organizatsii rezhima fizicheskoy aktivnosti [Mental Working Capability of Primary School Pupils at Different Management of Physical Activity Regime]. *Sibirskiy pedagogicheskiy zhurnal*, 2019, no. 6, pp. 140–153. DOI: [10.15293/1813-4718.1906.13](https://doi.org/10.15293/1813-4718.1906.13)
2. Kuchma V.R., Tkachuk E.A., Tarmaeva I.Yu. Psikhofiziologicheskoe sostoyanie detey v usloviyakh informatizatsii ikh zhiznedeyatel'nosti i intensivatsii obrazovaniya [Psychophysiological State of Children in Conditions of Informatization of Their Life Activity and Intensification of Education]. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 12, pp. 1183–1188. DOI: [10.18821/0016-9900-2016-95-12-1183-1188](https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-12-1183-1188)
3. Sidorenko I.A. Povyshenie umstvennoy rabotosposobnosti u shkol'nikov srednego vozrasta (11–13 let) sredstvami khatkha-yogi [Middle-Aged Schoolchildren's (11–13 Years) Mental Performance Improvement by Hatha Yoga Means]. *Nauchno-sportivnyy vestnik Urala i Sibiri*, 2020, no. 1, pp. 42–46.
4. Chelyshkova T.V., Grechishkina S.S., Abbasova L.A. Dinamika umstvennoy rabotosposobnosti mladshikh shkol'nikov [Dynamics of Mental Workability of Younger Schoolchildren]. Shakhanov A.V. (ed.). *Materialy Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii "Biosfera i chelovek"* [Proc. Int. Sci. Conf. "Biosphere and Man"]. Maykop, 2019, pp. 416–417. Available at: <https://201824.selcdn.ru/elit-110/index.html> (accessed: 10 November 2020).
5. Sokotun S.A., Podkovkin V.G. Osobennosti izmeneniy fiziologicheskikh i biokhimicheskikh pokazateley shkol'nikov raznogo pola pri rabote za komp'yuterom [Features of Changes of Physiological and Biochemical Parameters of Schoolboys and Schoolgirls at Work Behind the Computer]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN*, 2009, vol. 11, no. 1-4, pp. 773–775.

6. Sharapov A.N., Bezobrazova V.N., Zinenko E.S., Kmit' G.V. Short-Term Adaptation of Five- to Seven-Year-Old Children to Mental Load. *Hum. Physiol.*, 2010, vol. 36, no. 3, pp. 312–318.
7. Dogadkina S.B., Ermakova I.V., Kmit' G.V., Rubleva L.V. Vliyanie umstvennoy nagruzki, vypolnyaemoy na planshete i noutbuke na serdechno-sosudistuyu i endokrinnuyu sistemy detey 9 let [Influence of Mental Load During Using a Tablet or a Computer on the Cardiovascular and Endocrine Systems in 9-Year-Old Children]. *Novye issledovaniya*, 2019, no. 2, pp. 5–22.
8. Cassidy-Bushrow A.E., Johnson D.A., Peters R.M., Burmeister C., Joseph C.L. Time Spent on the Internet and Adolescent Blood Pressure. *J. Sch. Nurs.*, 2015, vol. 31, no. 5, pp. 374–384. DOI: [10.1177/1059840514556772](https://doi.org/10.1177/1059840514556772)
9. Celka P., Charlton P.H., Farukh B., Chowienczyk P., Alastruey J. Influence of Mental Stress on the Pulse Wave Features of Photoplethysmograms. *Healthc. Technol. Lett.*, 2019, vol. 7, no. 1, pp. 7–12. DOI: [10.1049/htl.2019.0001](https://doi.org/10.1049/htl.2019.0001)
10. Trico D., Fanfani A., Varocchi F., Bernini G. Endocrine and Haemodynamic Stress Responses to an Arithmetic Cognitive Challenge. *Neuro Endocrinol. Lett.*, 2017, vol. 38, no. 3, pp. 182–186.
11. van den Berg M.E., Rijnbeek P.R., Niemeijer M.N., Hofman A., Herpen G., Bots M.L., Hillege H., Swenne C.A., Eijgelsheim M., Stricker B.H., Kors J.A. Normal Values of Corrected Heart-Rate Variability in 10-Second Electrocardiograms for All Ages. *Front. Physiol.*, 2018, vol. 9. Art. no. 424. DOI: [10.3389/fphys.2018.00424](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00424)
12. Baevskiy R.M., Berseneva A.P. *Otsenka adaptatsionnykh vozmozhnostey organizma i risk razvitiya zabolevaniy* [Assessment of the Body's Adaptive Abilities and the Risk of Developing Diseases]. Moscow, 1997. 236 p.
13. Adamovskaya O.N., Ermakova I.V., Selverova N.B. Features of Autonomic and Hormonal Reactivity During Mental Activity in Children and Teenagers. *Hum. Physiol.*, 2018, vol. 44, no. 5, pp. 503–509. DOI: [10.1134/S036211971805002X](https://doi.org/10.1134/S036211971805002X)
14. Castaldo R., Xu W., Melillo P., Pecchia L., Santamaria L., James C. Detection of Mental Stress Due to Oral Academic Examination via Ultra-Short-Term HRV Analysis. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, 2016, vol. 2016, pp. 3805–3808. DOI: [10.1109/embc.2016.7591557](https://doi.org/10.1109/embc.2016.7591557)
15. Dimitriev D., Saperova E.V., Dimitriev A., Karpenko Y. Recurrence Quantification Analysis of Heart Rate During Mental Arithmetic Stress in Young Females. *Front. Physiol.*, 2020, vol. 11. Art. no. 40. DOI: [10.3389/fphys.2020.00040](https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00040)
16. Jalilian H., Zamanian Z., Gorjizadeh O., Riaei S., Monazzam M.R., Abdoli-Eramaki M. Autonomic Nervous System Responses to Whole-Body Vibration and Mental Workload: A Pilot Study. *Int. J. Occup. Environ. Med.*, 2019, vol. 10, no. 4, pp. 174–184. DOI: [10.15171/ijoem.2019.1688](https://doi.org/10.15171/ijoem.2019.1688)
17. Rudd K.L., Yates T.M. The Implications of Sympathetic and Parasympathetic Regulatory Coordination for Understanding Child Adjustment. *Dev. Psychobiol.*, 2018, vol. 60, no. 8, pp. 1023–1036. DOI: [10.1002/dev.21784](https://doi.org/10.1002/dev.21784)
18. Gordan R., Gwathmey J.K., Xie L.-H. Autonomic and Endocrine Control of Cardiovascular Function. *World J. Cardiol.*, 2015, vol. 7, no. 4, pp. 204–214. DOI: [10.4330/wjc.v7.i4.204](https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i4.204)
19. Dimolareva M., Gee N.R., Pfeffer K., Maréchal L., Pennington K., Meints K. Measuring Cortisol in the Classroom with School-Aged Children – a Systematic Review and Recommendations. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2018, vol. 15, no. 5. Art. no. 1025. DOI: [10.3390/ijerph15051025](https://doi.org/10.3390/ijerph15051025)
20. Kapsdorfer D., Hlavacova N., Vondrova D., Argalasova L., Sevcikova L., Jezova D. Neuroendocrine Response to School Load in Prepubertal Children: Focus on Trait Anxiety. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 2018, vol. 38, no. 1, pp. 155–162. DOI: [10.1007/s10571-017-0544-7](https://doi.org/10.1007/s10571-017-0544-7)
21. Gunnar M.R., Wewerka S., Frenn K., Long J.D., Griggs C. Developmental Changes in Hypothalamus–Pituitary–Adrenal Activity over the Transition to Adolescence: Normative Changes and Associations with Puberty. *Dev. Psychopathol.*, 2009, vol. 21, no. 1, pp. 69–85. DOI: [10.1017/s0954579409000054](https://doi.org/10.1017/s0954579409000054)
22. Vlad R., Pop A.M., Olah P., Monea M. The Evaluation of Dental Anxiety in Primary School Children: A Cross-Sectional Study from Romania. *Children (Basel)*, 2020, vol. 7, no. 10. Art. no. 158. DOI: [10.3390/children7100158](https://doi.org/10.3390/children7100158)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z087

*Alim N. Sharapov** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6862-8115>
*Oksana N. Adamovskaya** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0197-3379>
*Svetlana B. Dogadkina** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7387-9998>
*Irina V. Ermakova** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7430-4849>
*Galina V. Kmit'** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3749-9891>
*Larisa V. Rubleva** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0363-2375>

*Institute of Developmental Physiology, Russian Academy of Education
(Moscow, Russian Federation)

ADAPTATION OF THE CARDIOVASCULAR AND ENDOCRINE SYSTEMS OF PRIMARY SCHOOL CHILDREN TO COGNITIVE LOAD WHEN PERFORMING A TEST ON A LAPTOP

Adaptation of children's body to cognitive activity is an important issue for developmental physiology. The **purpose** of this study was to assess the nature of short-term adaptation of the cardiovascular and endocrine systems of primary school children to cognitive load when performing a test on a laptop. **Materials and methods.** Using spectral and temporal analysis of heart rate variability, electrocardiography, bipolar rheoencephalography, tonometry, and enzyme immunoassay to determine cortisol concentrations in saliva, we examined 32 primary school children (10–11 years old) performing a cognitive task (Anfimov's tables) on a laptop. The cardiovascular system parameters were assessed before and during the test, the saliva was collected before and after the cognitive load. **Results.** In primary school children, the process of short-term adaptation of the cardiovascular and autonomic nervous systems to cognitive load was going favourably, without straining the regulation mechanisms, and was accompanied by an increase in sympathetic influences and heart rate, a decrease in the RR interval, and an increase in the tone of medium and small vessels in the occipital regions of the brain without changes in the indicators characterizing blood flow intensity. Two types of reaction of the endocrine system to cognitive load were revealed: 1) an increase in cortisol concentration in the saliva, observed in 40 % of children; 2) a decrease in the level of cortisol, characteristic of the majority of the examined schoolchildren. The obtained results showed that short-term adaptation of heart rate and haemodynamic parameters to cognitive load in primary school children is a problem-free process. A distinctive feature of children of this age is the manifestation of a proactive response of the endocrine system to the effects of environmental factors, which manifested itself in an increase in the level of the stress hormone cortisol before cognitive load.

Keywords: *primary school children, adaptation to cognitive load, cardiovascular system, heart rate variability, autonomic nervous system, cortisol, cerebral circulation.*

Поступила 02.03.2021

Принята 10.11.2021

Received 2 March 2021

Accepted 10 November 2021

Corresponding author: Irina Ermakova, address: ul. Krasnogorskaya 33, Lyubertsy, 140009, Moskovskaya obl., Russian Federation; e-mail: ermek61@mail.ru

For citation: Sharapov A.N., Adamovskaya O.N., Dogadkina S.B., Ermakova I.V., Kmit' G.V., Rubleva L.V. Adaptation of the Cardiovascular and Endocrine Systems of Primary School Children to Cognitive Load When Performing a Test on a Laptop. *Journal of Medical and Biological Research*, 2022, vol. 10, no. 1, pp. 24–33. DOI: 10.37482/2687-1491-Z087

IMPACT OF TB PREVENTION MEASURES AND CAPACITY OF TB FACILITIES ON HIV/TB INCIDENCE IN THE RUSSIAN ARCTIC = ВЛИЯНИЕ МЕР ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА И ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ВИЧ/ТБ В РОССИЙСКОЙ АРКТИКЕ

З.М. Загдын* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1149-5400>

В.В. Цветков** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5195-9316>

И. Чжао*/*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4217-7061>

*Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии (Санкт-Петербург)

**Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева (Санкт-Петербург)

***Медицинская школа Мичиганского университета (г. Энн-Арбор, Мичиган, США)

Рост миграции, высокая распространенность лекарственно-устойчивого туберкулеза (ТБ) и ВИЧ-инфекции в эпоху интенсивной индустриализации и глобализации в Арктике становятся актуальными проблемами для системы здравоохранения арктических территорий. **Цель** настоящего исследования – определение влияния мероприятий по профилактике ТБ, проводимых среди людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, а также числа врачей-фтизиатров и износа зданий и сооружений медицинских противотуберкулезных организаций на заболеваемость ВИЧ/ТБ-коинфекцией в арктических регионах России. **Материалы и методы.** Оценивались показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией, ТБ и сочетанием ВИЧ/ТБ на 100 000 населения за период 2007–2019 годов, число врачей-фтизиатров и износ основного фонда противотуберкулезных учреждений, результаты мероприятий по профилактике туберкулеза среди людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, в арктических регионах РФ. Статистические данные были получены из соответствующих форм федерального статистического наблюдения и ФГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и информатизации» Минздрава России. **Результаты.** Наихудшие показатели роста заболеваемости ВИЧ-инфекцией (315,8 %), ТБ (136,1 %) и ВИЧ/ТБ (150,0 %), а также самый высокий износ зданий и сооружений противотуберкулезных учреждений (100,0 %) выявлены в Чукотском автономном округе. Исследование показало, что заболеваемость ВИЧ-инфекцией, ТБ и сочетанием ВИЧ/ТБ в арктических регионах РФ неравномерна. Необходимо провести более детальные исследования

Ответственный за переписку: Загдын Зинаида Моисеевна, адрес: 191036, Санкт-Петербург, просп. Лиговский, д. 2/4; e-mail: dinmetyan@mail.ru

Для цитирования: Загдын З.М., Цветков В.В., Чжао И. Impact of TB Prevention Measures and Capacity of TB Facilities on HIV/TB Incidence in the Russian Arctic = Влияние мер по профилактике туберкулеза и возможностей противотуберкулезных учреждений на заболеваемость ВИЧ/ТБ в Российской Арктике // Журн. мед.-биол. исследований. 2022. Т. 10, № 1. С. 34–43. DOI: 10.37482/2687-1491-Z088

по оценке распространения ВИЧ-инфекции, ТБ и ВИЧ/ТБ, потенциала системы здравоохранения в каждом арктическом регионе России.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, ВИЧ/ТБ, арктические территории Российской Федерации, противотуберкулезные диспансеры.

Introduction. The Arctic, with its colossal mineral and raw material resources, has been subjected to intensive development, industrialization and globalization [1]. Nine entities of the Russian Federation are, partly or entirely, included in the country's Arctic zone: Arkhangelsk and Murmansk Oblasts; Republics of Karelia, Komi, and Sakha (Yakutia); Nenets, Yamalo-Nenets, and Chukotka Autonomous Okrugs, and Krasnoyarsk Krai.

Arkhangelsk Oblast is located in the north of the European part of Russia, occupying an area of 413.1 thousand km². Its predominant part (9 out of 21 municipal districts) lies in the Far North. The population density is about 2.0 people per km², urban dwellers comprising 77.8 %. In 2019, the population was estimated at 1144 thousand people. Arkhangelsk Oblast is one of Russia's industrially developed regions.

Murmansk Oblast is located in Northern Europe, bordering on Finland and Norway. It covers an area of 144.9 thousand km² and is in its entirety considered to be an Arctic territory, with the population density of 5.1 people per km². The population in 2019 was 748.1 thousand people, the share of urban residents amounting to 92.5 %. The fishing, mining, and chemical industries are well developed in the region.

The Republic of Karelia is located in Northwest Russia, bordering on Finland, and occupies an area of 180.5 thousand km², including the sea borders. Only 6 out of the Republic's 21 municipal districts are considered to be an Arctic territory. The population density is 3.5 people per km². In 2019, the estimated population was 618.1 thousand people, urban dwellers amounting to 80.2 %. The Republic's main industries are mining and forestry.

The Komi Republic is located in the northeast of the European part of Russia and covers an area

of 416.8 thousand km², with the population density of 2.0 people per km². The population in 2019 was estimated at 830.2 thousand people, the share of urban residents being 77.9 %. Four out of the region's 25 municipal districts are included in the Arctic zone of Russia. The Republic is one of the economically developed federal entities involved in oil production and processing.

The Republic of Sakha (Yakutia) is the largest entity of the Russian Federation, covering an area of 3,083,523 km² in the northeastern part of Siberia. More than 40.0 % of the region's territory is located beyond the Arctic Circle, and 13 out of its 35 municipal districts are included in the Russian Arctic zone. The Republic's population density is one of the lowest in the country, with only 0.32 people per km². The population number in 2019 was 967,009 people, the share of urban residents being 65.5 %. The oil, gas, coal, and diamond mining industries are the major focus of the region's economy.

Nenets Autonomous Okrug (NAO), with the exception of its extreme southwestern part, is located beyond the Arctic Circle and occupies an area of 176.8 thousand km². The population density is sparse, with only 0.25 people per km². In 2019, the population was estimated at 43,970 people, the proportion of urban residents being 72.5 %. The region's main economic branch is the fuel industry (96.5 %).

Yamalo-Nenets Autonomous Okrug (YaNAO) has an area of 769,250 km², more than half of which is located beyond the Arctic Circle. The population in 2019 was 541,479 people, with the density of 0.71 people per km² and urban dwellers amounting to 83.6 %. This is one of the leading regions in terms of natural gas and oil.

The whole of Chukotka Autonomous Okrug (Chukotka) is located in the Far North, bordering on the USA in the east and occupying an area of 721,481 km². The population in 2019 was estimated

at 497,000 people, with the density of 0.07 people per km² and urban residents comprising 72.6 %. The region's economy is based on the mining industry, including gold mining. The indigenous people are engaged in traditional types of fishing, hunting, and reindeer herding.

Krasnoyarsk Krai is part of the Siberian Federal District. Four out of Krai's 44 municipal districts are included in the Russian Arctic zone. Krasnoyarsk Krai has an area of 2,366,797 km², with the population density of 1.21 people per km². In 2019, the population was 2223 thousand people, with urban dwellers comprising 77.8 %. Non-ferrous and ferrous metallurgy, mechanical engineering and metalworking are among the region's main industries.

In 2010, there lived 82,481 indigenous people in the Russian Arctic, which accounted for 3.3 % of the total number of northerners [2].

Meanwhile, the invasion of civilization into the circumpolar territory disrupts its fragile ecosystem, worsening the environment of its residents, especially indigenous peoples, leading to irreversible changes in their demographic, social, as well as medical and biological characteristics [3, 4].

In the era of technogenic civilization, increased migration, and high prevalence of HIV and drug-resistant TB, in addition to climatic, economic, and social factors contributing to the spread of socially significant diseases, the role of the healthcare system that provides an adequate response to the climatic and other challenges of the Arctic becomes especially important [5–7].

According to S.Kh. Khaknazarov, residents of the Far North of Russia are faced with unsatisfactory health care, including such problems as remoteness of medical facilities, limited availability of modern diagnostic equipment, insufficient qualifications or lack of doctors in small settlements, and inability to pay for prescribed medication [8].

Today, the spread of socially significant infectious diseases among the residents of the Russian Arctic remains an urgent problem. TB, HIV, and their combination present a high social burden for the region's population [9–10].

In the United States, TB incidence among American Indians/Alaskan Natives in 2003–

2008 was 5 times higher than among the non-Hispanic population [11]. Indigenous women, predominantly living in the Arctic zone of Canada, get infected with HIV at twice the rate of women in the general population [12].

Meanwhile, current research regarding biomedical problems, including socially significant diseases, among northerners fails to meet the requirements of today, not fully taking into account the ongoing urbanization and the changed epidemics of socially significant diseases. Health protection programmes aimed at northerners are ineffective, as they remain based on outdated materials. A modern approach to healthcare services for the Far North residents can only be developed on the basis of interdisciplinary circumpolar studies, including an assessment of the adequacy of existing HIV, TB, and HIV/TB collaborative measures.

Thus, our study **aimed to:** 1) compare HIV, TB, and HIV/TB incidence in the regions of the Russian Arctic and in the country as a whole; 2) evaluate the impact of TB prevention measures among people living with HIV, the number of phthisiologists and the deterioration of the structures and buildings of TB facilities on HIV/TB coinfection incidence in the Arctic regions of the Russian Federation.

Materials and methods. The analytic observational study included all 9 regions of the Russian Arctic zone (see above) and evaluated HIV, TB, and HIV/TB coinfection incidence rates per 100,000 people/year from 2007 to 2019. Statistical data were obtained from the relevant forms of federal statistical observation (form no. 8 “Information on Incidence of Active Tuberculosis” and form no. 61 “Information on the Disease Caused by the Human Immunodeficiency Virus”). Additional data regarding the number of phthisiologists and the condition of the buildings and structures of TB facilities were obtained through the Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of the Ministry of Health of the Russian Federation [13, 14].

Results. TB incidence in Russia over the last 13 years (2007–2019) has decreased dramatically from 83.3 to 41.2 per 100,000 population (Fig. 1).

The observed trend in HIV and HIV/TB coinfection incidence rates indicates their stabilization, at least during the last 5 years: in 2015–2019, HIV incidence decreased from 68.5 to 54.6 and HIV/TB incidence from 11.0 to 9.4 per 100,000 population/year, respectively.

Among Russia’s Arctic regions, the highest TB incidence in 2019 was recorded in Chukotka (136.1 per 100,000 population/year), while the highest HIV incidence (94.6) in Krasnoyarsk Krai (Fig. 2).

HIV/TB coinfection incidence was also high in Krasnoyarsk Krai and Chukotka, amounting to 8.0 and 6.0, respectively, with the national average being 9.4 per 100,000 population/year. In the Republic of Sakha (Yakutia), HIV/TB coinfection incidence was very low (0.8 per 100,000 population), according to the low HIV incidence (11.7). TB incidence there, however, remained high (50.2), classifying the Republic as an entity with high TB burden. Among other Arctic regions of Russia, the Republic of Karelia stands out with its high HIV

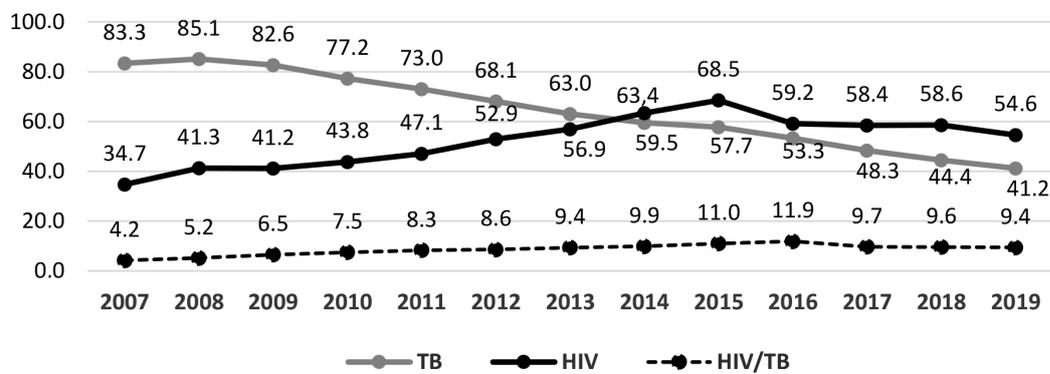


Fig. 1. HIV, TB, and HIV/TB coinfection incidence rates in the Arctic regions of the Russian Federation in 2007–2019 (per 100,000 population/year)

Рис. 1. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией, ТБ и ВИЧ/ТБ в арктических регионах РФ в 2007–2019 годах (на 100 000 населения)

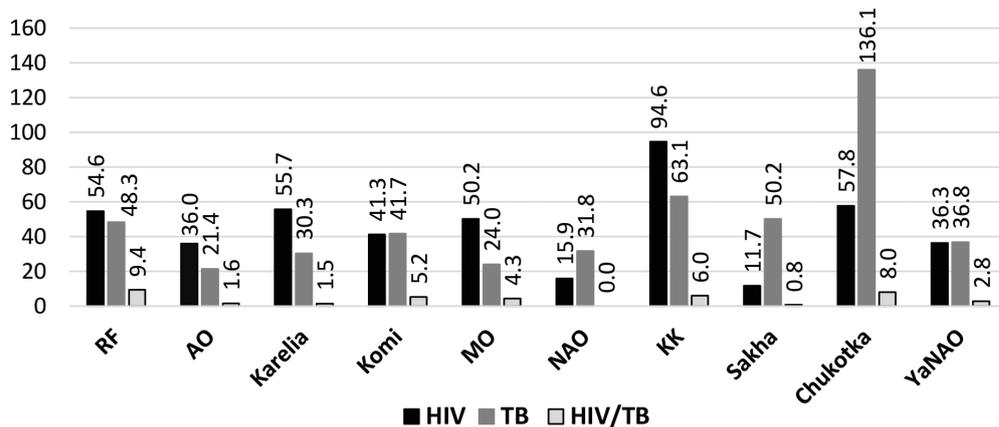


Fig. 2. HIV, TB, and HIV/TB incidence rates in the Arctic regions of the Russian Federation in 2019 (per 100,000 population/year): RF – Russian Federation, AO – Arkhangelsk Oblast, MO – Murmansk Oblast, NAO – Nenets Autonomous Okrug, KK – Krasnoyarsk Krai, YaNAO – Yamalo-Nenets Autonomous Okrug

Рис. 2. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией, ТБ и ВИЧ/ТБ в арктических регионах РФ в 2019 году (на 100 000 населения)

incidence in 2019 (55.7 per 100,000 population/year). In YaNAO, HIV and TB incidence rates were practically identical (36.3 and 36.8, respectively) and HIV/TB coinfection incidence (2.8) was much lower than in Russia as a whole, while NAO had no reported HIV/TB cases at all.

The increase in HIV incidence during 2007–2019 was the highest in Arkhangelsk Oblast (592.3 %), followed by the Republic of Karelia (331.8 %) and Chukotka (315.8 %), the lowest rate being recorded in Murmansk Oblast (4.4 %) (Table 1).

TB incidence decreased over the last 13 years in all the Arctic regions of Russia, except for Chukotka, where it increased by 136.3 % and HIV/TB coinfection grew by 150.0 %. Chukotka is the only region where the epidemic situation with HIV, TB, and HIV/TB coinfection during the period under study has been deteriorating dramatically.

Despite the decline in TB incidence, there has been a large increase in the incidence rate of HIV/TB coinfection in Arkhangelsk Oblast (920.8 %) and Krasnoyarsk Krai (760.0 %), as well as in the

Republics of Sakha (Yakutia) (600.0 %) and Komi (320.9 %) over the last 13 years.

The deterioration of the buildings and structures of TB facilities in Russia's Arctic regions was uneven as well (Table 2). In Chukotka, the state of its TB facility deteriorated totally and needed a complete renovation. In the Komi Republic, YaNAO and Krasnoyarsk Krai, the regional TB facilities require renovation as well. At the same time, in Murmansk Oblast the deterioration of the buildings and structures of TB facilities was the lowest, followed by the Republic of Sakha (Yakutia). In Arkhangelsk Oblast, this parameter approached the indicator for the whole of Russia, while in NAO and the Republic of Karelia it slightly exceeded it. The data demonstrate the impact of the condition of TB facilities on the HIV/TB epidemic: regions with high level of deterioration of these buildings and structures have high HIV/TB incidence, which is particularly pronounced in Chukotka.

The number of phthisiologists in the Arctic zone of Russia in 2019 was quite high, meeting

Table 1

**DYNAMICS OF HIV, TB, AND HIV/TB COINFECTION INCIDENCE RATES
IN THE ARCTIC REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION IN 2007–2019**
**ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, ТБ И ВИЧ/ТБ
В АРКТИЧЕСКИХ РЕГИОНАХ РФ В 2007–2019 годах**

Region	HIV			TB			HIV/TB		
	Incidence per 100,000 population/year		Increase (%)	Incidence per 100,000 population/year		Increase (%)	Incidence per 100,000 population/year		Increase (%)
	2007	2019		2007	2019		2007	2019	
RF	31.4	54.6	73.9	83.3	48.3	-42.0	4.2	9.4	123.2
AO	5.2	36.0	592.3	59.2	21.4	-63.9	0.2	1.6	920.8
Karelia	12.9	55.7	331.8	71.0	30.3	-57.3	25.6	1.5	-94.1
Komi	16.1	41.3	156.5	95.3	41.7	-56.2	1.2	5.2	320.9
MO	48.1	50.2	4.4	58.2	24.0	-58.8	2.3	4.3	83.5
NAO	9.5	15.9	67.4	40.5	31.8	-21.5	0.0	0.0	0.0
KK	39.3	94.6	140.7	104.0	63.1	-39.3	2.5	21.5	760.0
Sakha	8.7	11.7	34.5	77.4	50.2	-35.1	0.3	2.1	600.0
Chukotka	13.9	57.8	315.8	57.6	136.1	136.3	4.0	10.0	150.0
YaNAO	21.3	36.3	70.4	74.0	36.8	-50.3	5.5	5.7	3.6

Note: RF – Russian Federation, AO – Arkhangelsk Oblast, MO – Murmansk Oblast, NAO – Nenets Autonomous Okrug, KK – Krasnoyarsk Krai, YaNAO – Yamalo-Nenets Autonomous Okrug.

Table 2

NUMBER OF PHTHISIOLOGISTS AND DETERIORATION OF THE BUILDINGS AND STRUCTURES OF TB FACILITIES IN THE ARCTIC REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION IN 2019
ЧИСЛО ВРАЧЕЙ-ФТИЗИАТРОВ И ИЗНОС ЗДАНИЙ И СООРУЖЕНИЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ В АРКТИЧЕСКИХ РЕГИОНАХ РФ В 2019 году

Region	Deterioration of buildings and structures (%) (permissible limit = 50.0 %)	Phthisiologists (per 10,000 population) (standard index = 0.50)
Russian Federation	40.9	0.47
Arkhangelsk Oblast	38.6	0.23
Republic of Karelia	44.2	0.41
Komi Republic	73.8	0.68
Murmansk Oblast	17.4	0.30
Nenets Autonomous Okrug	43.3	1.13
Krasnoyarsk Krai	57.7	0.50
Republic of Sakha (Yakutia)	26.9	1.38
Chukotka Autonomous Okrug	100.0	1.99
Yamalo-Nenets Autonomous Okrug	60.5	0.79

the accepted standard or exceeding it, especially in Chukotka, Republic of Sakha (Yakutia), NAO and YaNAO. A shortage of phthisiologists was observed in Arkhangelsk and Murmansk Oblasts and the Republic of Karelia. In Krasnoyarsk Krai, the number of phthisiologists corresponded to the required standard, while in the Komi Republic it slightly exceeded it.

Antiretroviral therapy (ART) coverage among HIV-infected patients registered at the AIDS Centres in all the Arctic regions of Russia in 2019 exceeded 60.0 %, the highest rate being observed in NAO (Table 3). The Republic of Sakha (Yakutia) and Komi, as well as Chukotka and YaNAO had a rate over 70.0 %. For the other entities (Krasnoyarsk Krai, Murmansk Oblast,

Table 3

TB PREVENTION COVERAGE AMONG PEOPLE LIVING WITH HIV IN THE ARCTIC REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION IN 2019, people (%)
ОХВАТ МЕРАМИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЮДЕЙ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, В АРКТИЧЕСКИХ РЕГИОНАХ РФ В 2019 году, чел. (%)

Region	ART	TB chemoprophylaxis	TB screening
Russian Federation	789,613 (65.5)	124,087 (16.6)	580,767 (77.7)
Arkhangelsk Oblast	1116 (67.5)	212 (12.8)	1335 (80.8)
Republic of Karelia	1018 (65.2)	168 (10.8)	1211 (77.5)
Komi Republic	1897 (73.2)	657 (25.4)	2337 (90.2)
Murmansk Oblast	2476 (64.8)	986 (25.8)	3002 (78.5)
Nenets Autonomous Okrug	53 (82.8)	6 (9.4)	55 (85.9)
Krasnoyarsk Krai	12,644 (64.3)	2835 (14.4)	13,292 (67.6)
Republic of Sakha (Yakutia)	736 (72.3)	232 (22.8)	771 (75.7)
Chukotka Autonomous Okrug	132 (70.6)	29 (15.5)	152 (81.3)
Yamalo-Nenets Autonomous Okrug	1770 (73.9)	403 (16.8)	2086 (87.1)

Republic of Karelia, and Arkhangelsk Oblast), the data were close to the indicator for Russia as a whole (65.5 %) or slightly exceeded it.

The share of HIV-infected patients screened for TB who were registered at the AIDS Centres in the Arctic zone of the Russian Federation was quite high in 2019, exceeding 80.0 % in most entities: Arkhangelsk Oblast, Chukotka, NAO and YaNAO, the highest being in the Komi Republic (90.2 %). TB screening among HIV-infected patients was the lowest in Krasnoyarsk Krai (67.6 %). In Murmansk Oblast and the Republics of Sakha (Yakutia) and Karelia it was close to the federal indicator (77.7 %).

Among TB prevention measures for people living with HIV in 2019, the lowest rates were found in TB chemoprophylaxis, the national level being as low as 16.6 % of those who were registered at the AIDS Centres. The lowest percentage was identified in NAO, Republic of Karelia, and Arkhangelsk Oblast, while the highest, in Murmansk Oblast, Komi Republic and Republic of Sakha (Yakutia). In Krasnoyarsk Krai and YaNAO it was 14.4 and 15.5 %, respectively.

Discussion. The study found that the trend in the HIV, TB, and HIV/TB coinfection epidemics over the last 13 years in Russia's Arctic regions was uneven. The highest HIV incidence was recorded in Krasnoyarsk Krai, while the highest TB incidence, in Chukotka. This situation in Chukotka had been provoked by a long absence of a TB facility in the region, which had been closed during the Perestroika period and reopened only 4–5 years ago. Moreover, this Okrug ranks as one of the worst among the 9 Arctic regions in terms of HIV and HIV/TB incidence rates during 2007–2019. In addition, we noted a dramatic increase in HIV/TB incidence rates in Arkhangelsk Oblast as well as in the Republics of Karelia and Komi caused by an HIV outbreak, which is alarming.

The capacity of the TB control system in the Arctic regions of Russia, evaluated on the basis

of the state of the buildings and structures of TB facilities, is uneven as well, the worst being in Chukotka, which indicates the dependence of the HIV/TB epidemic on the condition of TB facilities.

Interestingly, there is a sufficient number of phthisiologists in the country's Arctic regions, as well as an adequate TB screening and ART coverage among people living with HIV. However, as in the whole of Russia, in the Arctic regions, TB chemoprophylaxis coverage among people living with HIV is unsatisfactory.

Meanwhile, our research presents only a preliminary assessment of the HIV, TB, and HIV/TB epidemics in Russia's Arctic regions. Another limitation of the study is that we evaluate the epidemiological data and other indicators for the Arctic regions in their entirety, although only 4 out of the 9 entities are fully considered to be Arctic territories (Murmansk Oblast, NAO, YaNAO and Chukotka), while in case of the other 5 entities only circumpolar districts are included in the Russian Arctic zone. Thus, to perform a more accurate assessment of the epidemic, economic and human resources data of the TB control system and results of TB prevention measures among people living with HIV, as well as to determine the main risk factors of the spread of these socially significant infections, especially among indigenous people, one needs to obtain information from each circumpolar district separately.

However, the study identified the main features of the HIV, TB, and HIV/TB coinfection epidemics, the impact of the number of phthisiologists as well as the state of buildings and structures of TB facilities on the effectiveness of TB prevention measures among people living with HIV in the Arctic regions of Russia and showed the necessity of more detailed studies.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Список литературы

1. The Development Strategy of the Arctic Zone of the Russian Federation. URL: <http://www.iecca.ru/en/legislation/strategies/item/99-the-development-strategy-of-the-arctic-zone-of-the-russian-federation> (дата обращения: 14.05.2021).
2. Тишков В.А., Коломиец О.П., Мартынова Е.П., Новикова Н.И., Пивнева Е.А., Терехина А.Н. Российская Арктика: коренные народы и промышленное освоение / под ред. В.А. Тишкова; Ин-т этнологии и антропологии им. Н.Н. Миклухо-Маклая РАН. М.; СПб.: Нестор-История, 2016. 272 с.
3. Revich B.A., Kharkova T.L., Kvasha E.A., Korolev I.B. Sociodemographic Limitations of the Sustainable Development of Murmansk Oblast // *Stud. Russ. Econ. Dev.* 2014. № 2. P. 201–206. DOI: [10.1134/S1075700714020087](https://doi.org/10.1134/S1075700714020087)
4. Сорочкина С.А., Загдын З.М. Социально-экономические, культурные и психологические факторы, влияющие на распространение туберкулеза и ВИЧ-инфекции среди коренных малочисленных народов России (обзор) // *Мед. альянс.* 2016. № 3. С. 24–29.
5. Revich B.A. Climate Change Impact on Public Health in the Russian Arctic. Moscow: UN in the Russian Federation, 2008. 24 p.
6. Brubaker M., Berner J., Chavan R., Warren J. Climate Change and Health Effects in Northwest Alaska // *Global Health Action.* 2011. Vol. 4. Art. № 8445. DOI: [10.3402/ghav4i0.8445](https://doi.org/10.3402/ghav4i0.8445)
7. Parkinson A.J., Bruce M.G., Zulz T. International Circumpolar Surveillance, an Arctic Network for Surveillance of Infectious Diseases // *Emerg. Infect. Dis.* 2008. Vol. 14, № 1. P. 18–24. DOI: [10.3201/eid1401.070717](https://doi.org/10.3201/eid1401.070717)
8. Хакназаров С.Х. Здоровье народов Севера в контексте социологических исследований // *Соц. аспекты здоровья населения.* 2013. № 3(31). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/486/30/lang.ru/> (дата обращения: 12.05.2021).
9. Козлов А.И., Козлова М.А., Вершубская Г.Г., Шилов А.Б. Здоровье коренного населения Севера РФ: на грани веков и культур: моногр. Пермь: ОТ и ДО, 2013. 205 с.
10. Волова Л.Ю., Родина Е.В. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции среди представителей коренных малочисленных народов Севера // *Журн. инфектологии.* 2014. Т. 6, № 2. С. 76–82.
11. Bloss E., Holtz T.H., Jereb J., Redd J.T., Podewils L.J., Cheek J.E., McCray E. Tuberculosis in Indigenous Peoples in the U.S., 2003–2008 // *Public Health Rep.* 2011. Vol. 126, № 5. P. 677–689. DOI: [10.1177/003335491112600510](https://doi.org/10.1177/003335491112600510)
12. HIV/AIDS and Indigenous Peoples: Final Report of the 5th International Policy Dialogue. Ottawa: Health Canada, 2010.
13. Стерликов С.А., Нечаева О.Б., Галкин В.Б., Сон И.М., Тестов В.В., Попов С.А., Бурыхин В.С., Пономарёв С.Б., Русакова Л.И., Мезенцева Н.И., Кучерявая Д.А., Обухова О.В., Дергачёв А.В., Саенко С.С. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2018–2019 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / под ред. С.А. Стерликова. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2020. 92 с.
14. Нечаева О.Б., Гордина А.В., Стерликов С.А., Кучерявая Д.А., Дергачёв А.В., Пономарёв С.Б., Бурыхин В.С. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2018–2019 гг. (статистические материалы). М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2020. 99 с.

References

1. *The Development Strategy of the Arctic Zone of the Russian Federation.* Available at: <http://www.iecca.ru/en/legislation/strategies/item/99-the-development-strategy-of-the-arctic-zone-of-the-russian-federation> (accessed: 14 May 2021).
2. Tishkov V.A., Kolomiets O.P., Martynova E.P., Novikova N.I., Pivneva E.A., Terekhina A.N. *Rossiyskaya Arktika: korennye narody i promyshlennoe osvoenie* [The Russian Arctic: Indigenous Peoples and Industrial Development]. Moscow, 2016. 272 p.
3. Revich B.A., Kharkova T.L., Kvasha E.A., Korolev I.B. Sociodemographic Limitations of the Sustainable Development of Murmansk Oblast. *Stud. Russ. Econ. Dev.*, 2014, no. 2, pp. 201–206. DOI: [10.1134/S1075700714020087](https://doi.org/10.1134/S1075700714020087)
4. Sorokina S.A., Zagdyn Z.M. Sotsial'no-ekonomicheskie, kul'turnye i psikhologicheskie faktory, vliyayushchie na rasprostranenie tuberkuleza i VICH-infektsii sredi korennykh malochislennykh narodov Rossii (obzor) [Social-Economic, Cultural and Psychological Factors Affected the Tuberculosis and HIV-Infection Spread Among Indigenous Peoples in Russia (Review)]. *Meditinskiy al'yans*, 2016, no. 3, pp. 24–29.

5. Revich B.A. *Climate Change Impact on Public Health in the Russian Arctic*. Moscow, 2008. 24 p.
6. Brubaker M., Berner J., Chavan R., Warren J. Climate Change and Health Effects in Northwest Alaska. *Global Health Action*, 2011, vol. 4. Art. no. 8445. DOI: [10.3402/ghav4i0.8445](https://doi.org/10.3402/ghav4i0.8445)
7. Parkinson A.J., Bruce M.G., Zulz T. International Circumpolar Surveillance, an Arctic Network for Surveillance of Infectious Diseases. *Emerg. Infect. Dis.*, 2008, vol. 14, no. 1, pp. 18–24. DOI: [10.3201/eid1401.070717](https://doi.org/10.3201/eid1401.070717)
8. Khaknazarov S.Kh. Zdorov'ye narodov Severa v kontekste sotsiologicheskikh issledovaniy [Health of the People of the North in a Context of Sociological Researches]. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*, 2013, no. 3. Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/486/30/lang.ru/> (accessed: 12 May 2021).
9. Kozlov A.I., Kozlova M.A., Vershubskaya G.G., Shilov A.B. Zdorov'ye korennoy naseleniya Severa RF: na grani vekov i kul'tur [Health of the Indigenous Population of the North of the Russian Federation: On the Verge of Centuries and Cultures]. Perm, 2013. 205 p.
10. Volova L.Yu., Rodina E.V. Epidemiologicheskaya situatsiya po VICH-infektsii sredi predstaviteley korennykh malochislennykh narodov Severa [HIV Epidemic Situation Among Small Indigenous Populations of Northeast Russia]. *Zhurnal infektologii*, 2014, vol. 6, no. 2, pp. 76–82.
11. Bloss E., Holtz T.H., Jereb J., Redd J.T., Podewils L.J., Cheek J.E., McCray E. Tuberculosis in Indigenous Peoples in the U.S., 2003–2008. *Public Health Rep.*, 2011, vol. 126, no. 5, pp. 677–689. DOI: [10.1177/003335491112600510](https://doi.org/10.1177/003335491112600510)
12. *HIV/AIDS and Indigenous Peoples: Final Report of the 5th International Policy Dialogue*. Ottawa, 2010.
13. Sterlikov S.A., Nechaeva O.B., Galkin V.B., Son I.M., Testov V.V., Popov S.A., Burykhin V.S., Ponomarev S.B., Rusakova L.I., Mezentseva N.I., Kucheryavaya D.A., Obukhova O.V., Dergachev A.V., Saenko S.S. Otrasleye i ekonomicheskie pokazateli protivotuberkuleznoy raboty v 2018–2019 gg. *Analiticheskiy obzor osnovnykh pokazateley i statisticheskie materialy* [Sectoral and Economic Data of the TB Control System in 2018–2019. Analytical Review of the Main Data and Statistical Materials]. Moscow, 2020. 92 p.
14. Nechaeva O.B., Gordina A.V., Sterlikov S.A., Kucheryavaya D.A., Dergachev A.V., Ponomarev S.B., Burykhin V.S. Resursy i deyatelnost' protivotuberkuleznykh organizatsiy Rossiyskoy Federatsii v 2018–2019 gg. (statisticheskie materialy) [Resources and Work of TB Facilities of the Russian Federation in 2018–2019 (Statistical Materials)]. Moscow, 2020. 99 p.

DOI: 10.37482/2687-1491-Z088

Zinaida M. Zagdyn* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1149-5400>
Valeriy V. Tsvetkov** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5195-9316>
Yimeng Zhao*/*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4217-7061>

*Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
(St. Petersburg, Russian Federation)

**Smorodintsev Research Institute of Influenza
(St. Petersburg, Russian Federation)

***University of Michigan Medical School
(Ann Arbor, Michigan, USA)

IMPACT OF TB PREVENTION MEASURES AND CAPACITY OF TB FACILITIES ON HIV/TB INCIDENCE IN THE RUSSIAN ARCTIC

Increased migration, high prevalence of HIV and drug-resistant tuberculosis (TB) in the era of intensive industrialization and globalization in the Arctic are becoming urgent problems for the healthcare system of Arctic territories. The **purpose** of this research was to determine the impact of TB prevention measures among people living with HIV, the number of phthisiologists and the condition of TB facilities on the incidence of HIV/TB coinfection in the Arctic regions of Russia. **Materials and methods.** We evaluated

HIV, TB, and HIV/TB coinfection incidence rates per 100,000 population for 2007–2019, the number of phthisiologists and deterioration of the buildings and structures of TB facilities, as well as the results of TB prevention measures among people living with HIV in the Arctic regions of the Russian Federation. The statistical data were obtained from the relevant forms of federal statistical observation and from the Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of the Ministry of Health of the Russian Federation. **Results.** The highest HIV (315.8 %), TB (136.1 %) and HIV/TB (150.0 %) incidence rates as well as the worst deterioration level of the buildings and structures of TB facilities (100.0 %) were identified in Chukotka Autonomous Okrug. The research showed that HIV, TB, and HIV/TB incidence in the Arctic regions of Russia is uneven. More detailed studies are required assessing the prevalence of HIV, TB, and HIV/TB coinfection, as well as evaluating the capacity of the healthcare system in each Arctic region of the Russian Federation.

Keywords: HIV infection, tuberculosis, HIV/TB, Arctic territories of the Russian Federation, tuberculosis facilities.

Поступила 01.09.2021
Принята 10.02.2022
Received 1 September 2021
Accepted 10 February 2022

Corresponding author: Zinaida Zagdyn, address: prosp. Ligovskiy 2/4, St. Petersburg, 191036, Russian Federation; e-mail: dinmetyan@mail.ru

For citation: Zagdyn Z.M., Tsvetkov V.V., Zhao Y. Impact of TB Prevention Measures and Capacity of TB Facilities on HIV/TB Incidence in the Russian Arctic. *Journal of Medical and Biological Research*, 2022, vol. 10, no. 1, pp. 34–43. DOI: 10.37482/2687-1491-Z088

ПРИМЕНЕНИЕ ПОКРЫТИЯ ИЗ СИЛИКОНА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ СФЕРОИДОВ МЕТОДОМ ВИСЯЧЕЙ КАПЛИ

С.Ю. Филиппова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5896>

А.О. Ситковская* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6035-1756>

Л.Н. Ващенко* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2267-3460>

Э.Э. Кечеджиева* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3051-6628>

И.Р. Дашкова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9688-9550>

Т.В. Аушева* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7073-9463>

Ю.В. Пржедецкий* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3976-0210>

*Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
(г. Ростов-на-Дону)

Большое значение в современной экспериментальной онкологии приобрели 3D-культуры клеток, т. к. они позволяют получить более релевантные результаты по сравнению с традиционными 2D-культурами. Проблема создания релевантных клеточных моделей остается актуальной и для исследований рака молочной железы. Метод висячей капли является одним из самых распространенных способов выращивания 3D-культуры. Исследователи постоянно разрабатывают модификации данного метода для уменьшения вариации в размерах и форме получаемых клеточных сфероидов. Одним из путей решения этой задачи является нанесение гидрофобного покрытия на поверхность культурального пластика. В качестве покрытия часто используют силиконы или лабораторную пленку парафильм (Parafilm®), тем самым добиваясь увеличения кривизны поверхности капли, которое приводит к ускоренной агрегации клеток в ее центре. **Целью** настоящего исследования было оценить возможность применения покрытия из силиконового эластомера СИЭЛ 159-330 (Россия) для модификации метода висячей капли. **Материалы и методы.** Изучались цитотоксические свойства и влияние на процесс формирования клеточных сфероидов в висячей капле покрытия из силиконового эластомера СИЭЛ 159-330, отвержденного при уменьшенной по сравнению с рекомендованной производителем температуре. Материалом для исследования послужили клетки культуры рака молочной железы ВТ-474. **Результаты.** Исследование установило, что тестируемый эластомер не оказывает влияния на жизнеспособность клеток. При этом покрытие из СИЭЛ 159-330 существенно сокращает, в сравнении с полистиролом, время формирования клеточных агрегатов в нижней части капли. Кроме того, клеточные сфероиды культуры рака молочной железы, полученные на покрытии из СИЭЛ 159-330,

Ответственный за переписку: Филиппова Светлана Юрьевна, адрес: 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; e-mail: filsv@yandex.ru

Для цитирования: Филиппова С.Ю., Ситковская А.О., Ващенко Л.Н., Кечеджиева Э.Э., Дашкова И.Р., Аушева Т.В., Пржедецкий Ю.В. Применение покрытия из силикона для получения клеточных сфероидов методом висячей капли // Журн. мед.-биол. исследований. 2022. Т. 10, № 1. С. 44–51. DOI: 10.37482/2687-1491-Z089

обладают меньшей вариативностью по размерам и форме по сравнению со сфероидами, выращенными на полистироле и покрытии из парафильма.

Ключевые слова: метод висячей капли, культура клеток BT-474, рак молочной железы, клеточный сфероид, силиконовый эластомер.

Залогом получения релевантных результатов экспериментальных исследований, проводимых *in vitro* на клетках человека и животных, служит подбор адекватных методов культивирования. Метод двумерного культивирования клеток является традиционным и по-прежнему используется в большинстве исследований, в т. ч. и в экспериментальной онкологии. Известно, однако, что различия между характеристиками клеток в двумерной (2D) монослойной культуре рака молочной железы и клетками опухоли *in vivo* значительны. Так, между клетками, выращенными в виде 2D-монослоя *in vitro*, и клетками *in vivo* наблюдаются отличия в морфологии, экспрессии целого ряда генов [1], межклеточной сигнализации, а также во взаимодействиях с внеклеточным матриксом (ВКМ), что, в частности, отражается на устойчивости клеток опухоли к химиотерапии и ставит под вопрос релевантность исследований новых противоопухолевых препаратов [2, 3]. В связи с этим в экспериментальной онкологии все большее внимание привлекают 3-мерные (3D) клеточные модели, более полно отражающие характеристики клеток опухоли *in vivo* [4].

Основные способы получения 3D-культур можно разделить на две большие группы – заключение клеток в биогели, имитирующие ВКМ [5], и получение клеточных агрегатов, так называемых сфероидов. Преимуществом сфероидов является то, что клетки в них образуют непосредственные контакты друг с другом, в связи с чем сфероиды представляют собой более адекватные модели для изучения процессов, в которых значительную роль играет межклеточная сигнализация, опосредованная взаимодействием клеточных мембран, например процессов коллективной миграции опухолевых клеток, экставазации и др. [6].

Один из наиболее популярных способов получения клеточных сфероидов – метод висячей капли, впервые описанный J.M. Kelm et al. [7]: формирование клеточного сфероида происходит путем естественной агрегации клеток в нижней части висячей капли под действием силы тяжести. Преимуществами данного метода перед другими способами создания 3D-культур являются хорошая воспроизводимость и низкая стоимость, позволяющие достичь надежных результатов экспериментов при небольших вложениях. С тех пор как этот метод был впервые предложен, сообщалось о различных его модификациях, направленных на ускорение образования сфероида, уменьшение необходимого количества клеток для его формирования, упрощение и автоматизацию процессов замены среды и анализа роста клеток в сфероидах и др. [6].

Ключевым моментом для успешного формирования сфероида остается краевой угол смачивания, образуемый между поверхностью капли и основанием. Известно, что чем больше этот угол, тем больше кривизна поверхности капли и тем быстрее будет происходить агломерация клеток в ее нижней части. Увеличения краевого угла смачивания капли добиваются нанесением на лабораторную посуду гидрофобных покрытий, например лабораторной пленки парафильм (Parafilm®) [8, 9] или полидиметилсилоксана (ПДМС) [10]. ПДМС относится к силиконам – обширной группе соединений, обладающих самыми разнообразными свойствами в зависимости от модификаций их состава [11].

Силиконы находят широкое применение в различных областях человеческой деятельности, однако спектр силиконов, используемых в клеточных культурах, не так широк. Мы предположили, что биологически инертный

эластомер СИЭЛ 159-330, производимый для медицинских целей в АО «Государственный Орден Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений» (Москва) [12], может быть относительно недорогой отечественной альтернативой ПДМС для покрытия лабораторной посуды с целью получения гидрофобной поверхности. В ходе ранее проведенных исследований нами было обнаружено, что существенным ограничением для использования данного эластомера в лабораторной практике является довольно жесткий термический режим, необходимый для отверждения силикона: длительный нагрев до 80 °С приводит к деформации лабораторной посуды из полистирола, обычно применяемой для культивирования клеток. Вместе с тем более мягкий режим, а именно длительный нагрев до 60 °С, дает удовлетворительное по физическим свойствам покрытие, не деформируя при этом поверхности из полистирола. Однако не известно, какое влияние отвержденный в таких условиях силиконовый компаунд оказывает на жизнеспособность клеток, культивируемых на его поверхности. Также в литературе отсутствуют данные о динамике формирования сфероида в висячей капле на покрытии из СИЭЛ 159-330. Целью настоящего исследования было оценить возможность применения покрытия из силиконового эластомера СИЭЛ 159-330 для модификации метода висячей капли.

Материалы и методы. Тестируемый эластомер СИЭЛ 159-330 приготавливали согласно инструкции производителя. После нанесения полученной смеси на поверхность дна или крышек чашки Петри (Eppendorf, Германия) помещали в термостат и выдерживали 18 ч при 60 °С. После отверждения эластомера чашки Петри дважды отмывали в дистиллированной воде и стерилизовали парами перекиси водорода под давлением при температуре не выше 56 °С в стерилизаторе Sterrad 100NX (Johnson & Johnson, США).

Материалом для исследования послужили клетки культуры трижды негативного рака мо-

лочной железы BT-474, которые выращивали при температуре 37 °С и содержании CO₂ 5,5 % в среде DMEM (Gibco, США) с добавлением 10 %-й эмбриональной телячьей сыворотки (HyClone, США). Исследование цитотоксической активности СИЭЛ 159-330 проводили в чашках Петри диаметром 6 см, дно которых было обработано тестируемым эластомером. Так как, по предварительным данным, покрытие из СИЭЛ 159-330 не поддерживает клеточную адгезию, в качестве контроля в эксперименте использовали 3 %-ю агарозу, которая также не позволяет клеткам прикрепиться к субстрату. Опытные и контрольные пробы имели по 6 повторностей. В каждую чашку Петри вносили по 2·10⁶ клеток в 5 мл среды культивирования. На 1, 2 и 3-и сутки культивирования из образцов после тщательного перемешивания отбирали по 100 мкл клеточной суспензии и подсчитывали долю живых клеток на автоматическом счетчике Eve (NanoEntek Inc., Корея) с применением окрашивания 0,4 %-м трипановым синим. Доля живых клеток приведена в тексте как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$) по результатам измерений в 6 экспериментальных повторах. Значимость отличий устанавливали при помощи критерия Манна–Уитни (критический уровень значимости – $p \leq 0,05$).

Динамику образования клеточного сфероида в висячей капле изучали на той же клеточной линии, полученной в аналогичных условиях культивирования. На крышку чашки Петри (диаметр – 6 см), покрытую СИЭЛ 159-330, или парафильмом PM-992 (Bemis, США), или не имеющую покрытия, наносили по 10⁴ клеток в 20 мкл среды культивирования – по 10 капель для каждого варианта опыта. После нанесения капель с клетками крышки аккуратно переворачивали и помещали на нижние камеры чашек, заполненные физиологическим раствором для предотвращения избыточного испарения. Образующиеся клеточные конгломераты фотографировали с применением инвертированного микроскопа DM IL LED (Leica, Германия), оснащенного цифровой камерой, через 4, 24, 48 и 72 ч культивирования. На основе полученных

изображений проводили качественный анализ образующихся клеточных конгломератов.

Результаты. Тест с витальным красителем 0,4 %-м трипановым синим показал, что покрытие из эластомера СИЭЛ 159-330 не оказывает влияния на жизнеспособность клеток культуры ВТ-474 (см. *таблицу*). Сравнение средних значений с применением *U*-критерия Манна–Уитни показало, что доля живых клеток в опытных образцах статистически значимо не отличалась

ности. Однако кривизна поверхности капли на покрытии из СИЭЛ 159-330, вероятно, не отличалась существенно от таковой для капель, нанесенных на полистирол, и была меньше, чем на парафильме. Хотя в исследовании не производилось измерение контактного угла, образуемого поверхностью капли с основанием, об увеличенной кривизне поверхности капли можно судить по ее уменьшенному диаметру на парафильме (3,66 мм) по сравнению с та-

**ПРОВЕРКА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ КЛЕТОК КУЛЬТУРЫ ВТ-474,
ВЫРАЩЕННЫХ НА ПОКРЫТИИ СИЭЛ 159-330, $M \pm SD$**

**VIABILITY OF VT-474 CULTURE CELLS
OBTAINED ON THE SIEL 159-330 COATING, $M \pm SD$**

Образцы	Доля живых клеток, %, при длительности культивирования, ч		
	24	48	72
Опытные (СИЭЛ 159-330)	90±5,8	84±7,3	78±5,2
Контрольные (3 %-я агароза)	87±8,2	86±5,1	74±8,5

от контроля ($p > 0,05$) для всех протестированных временных промежутков. Таким образом, изменение температурного режима отверждения эластомера не сказалось на его биологических свойствах. Следовательно, данный силиконовый компаунд может применяться в клеточной культуре в сочетании с традиционным пластиком из полистирола, достаточно лишь уменьшить температуру полимеризации с 80 до 60 °С.

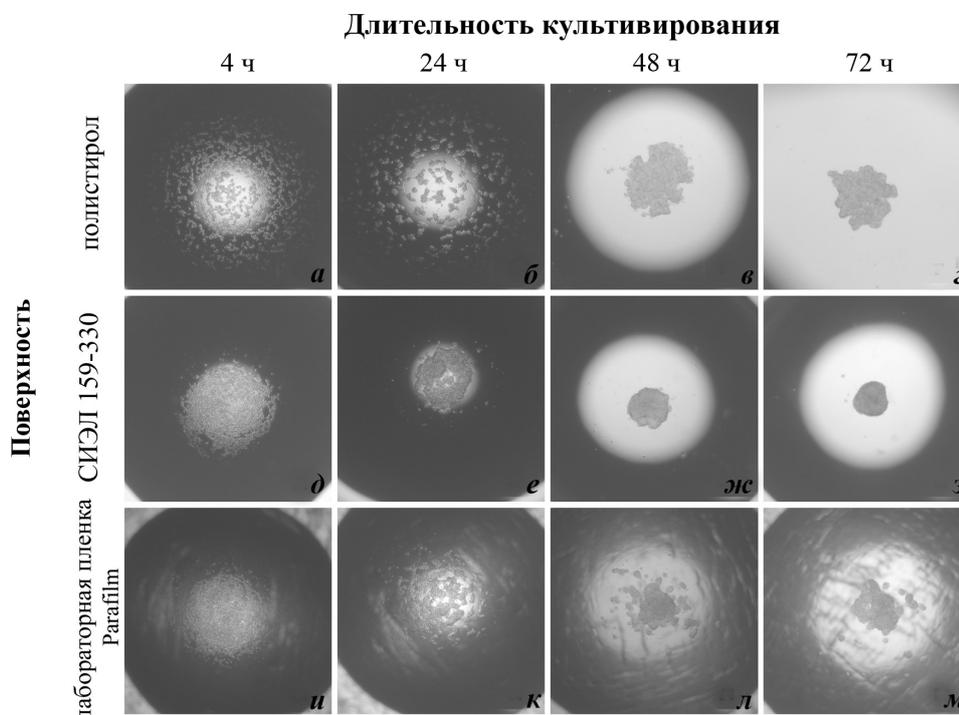
Тест на образование клеточных сфероидов в висячей капле продемонстрировал, что использование гидрофобного покрытия значительно ускорило формирование сфероидов по сравнению с полистиролом. В образцах как на СИЭЛ 159-330, так и на парафильме уже спустя 4 ч культивирования все клетки собрались в нижней части капли, в то время как на полистироле клетки более равномерно распределялись по большей площади поверхности капли (см. *рисунок, а, д, и*).

Мы ожидали, что ускоренная агрегация клеток обусловлена увеличенной кривизной поверхности капли на гидрофобной поверх-

ковом на полистироле (4,24 мм) и эластомере (4,16 мм). На формирование агрегата могло повлиять не только поверхностное натяжение, но и, например, заряд поверхности и другие факторы, которые не исследовались в данном эксперименте.

Несмотря на сходное поведение клеток в первые часы эксперимента, через 24 ч культивирования стала заметна разница между эластомером и парафильмом: на покрытии из СИЭЛ 159-330 клеточные конгломераты продолжили равномерно уплотняться с уменьшением общей площади образующихся сфероидов (см. *рисунок, е*). Одновременно с этим в каплях, нанесенных на парафильм, скопления клеток стали дробиться на отдельные фрагменты без уменьшения общей площади конгломератов (см. *рисунок, к*). В контрольных образцах через 24 ч также наблюдалось образование отдельных групп клеток без общего уменьшения площади скоплений (см. *рисунок, б*).

Через 48 ч культивирования во всех образцах на силиконовом эластомере образовались округлые сфероиды сходной геометрии с ров-



Вид образующихся клеточных агрегатов культуры ВТ-474 в висячей капле на различных поверхностях при разной длительности культивирования (увеличение объектива $\times 2$)

Cell aggregates of the ВТ-474 culture forming in a hanging drop on different surfaces at different cultivation durations ($\times 2$ magnification)

ными краями (см. рисунок, ж), в то время как на парафильме и полистироле скопления клеток имели неровные края и часто образовывали несколько групп клеток, лежащих рядом, но не объединяющихся в один сфероид (см. рисунок, в, л). По истечении 72 ч культивирования произошло дальнейшее уплотнение клеточных конгломератов во всех образцах без существенного изменения их формы (см. рисунок, г, з, м).

Таким образом, применение покрытия из СИЭЛ 159-330 значительно ускорило получение клеточного сфероида в висячей капле и способствовало образованию более равномерных по размеру и обладающих более правильной формой сфероидов по сравнению с образцами на парафильме и полистироле.

Обсуждение. Проведенное исследование установило, что покрытие из силиконо-

вого эластомера СИЭЛ 159-330, отвержденного при 60 °С в течение 18 ч, не оказывает негативного влияния на жизнеспособность клеток, поэтому его можно применять в различных приложениях клеточных технологий. Поскольку исследуемый эластомер не поддерживает адгезию клеток, то, помимо использования его для получения сфероидов методом висячей капли, он может служить, например, для создания покрытия при изучении свойств стволовых клеток вместо покрытия из агарозы [13]. Кроме того, СИЭЛ 159-330 представляет интерес как альтернатива ПДМС при создании органов-на-чипах – микрофлюидных систем, позволяющих проводить культивирование клеток и эксперименты над ними в условиях, приближенных к естественным [14]. Однако потребуются дальнейшие исследования для

уточнения условий совместного применения СИЭЛ 159-330 с молдингами из различных материалов.

Как показал эксперимент с образованием клеточного сфероидов в висячей капле, применение покрытия СИЭЛ 159-330 способствует ускоренной, по сравнению с полистиролом, агрегации клеток в нижней части капли с получением сфероидов, мало варьирующих по форме и размерам. Сокращение времени формирования сфероидов, по нашему мнению, может способствовать использованию более длительных экспозиций в исследованиях биологической активности новых противоопухолевых препаратов. Кроме того, образующиеся на покрытии из СИЭЛ 159-330 сфероиды обладают более компактной структурой, что говорит об их большей механической прочности. Увеличенная механическая прочность сфероидов делает его более устойчивым к манипуляциям по замене среды или переносу сфероидов, которые могут потребоваться для нужд эксперимента. Уменьшение вариативности в размерах и форме получае-

мых клеточных сфероидов имеет, в свою очередь, большое значение для масштабирования экспериментов, т. к. позволяет сократить количество экспериментальных образцов. В целом полученные данные свидетельствуют о том, что покрытие из силиконового эластомера СИЭЛ 159-330 по своим характеристикам не уступает покрытию из ПДМС [10] и может быть использовано вместо него для ускоренного формирования клеточных сфероидов в висячей капле. По литературным данным, покрытие из ПДМС позволяет существенно сократить объем клеточного материала вплоть до 200 клеток на сфероид [10], что дает возможность для использования в 3D-культурах клеток редких и малочисленных клеточных популяций, например стволовых клеток опухоли или минорных субпопуляций лимфоцитов. Каков минимальный порог клеточности для образования сфероидов на покрытии из СИЭЛ 159-330, еще предстоит определить.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Kum O.I., Shatova Yu.S., Novikova I.A., Vladimirova L.Yu., Ulyanova E.P., Komova E.A., Kechedzheva E.E. Экспрессия P53 и VCL2 при различных подтипах рака молочной железы // *Фундам. исследования*. 2014. № 10-1. С. 85–88.
2. Souza A.G., Silva I.B.B., Campos-Fernandez E., Barcelos L.S., Souza J.B., Marangoni K., Goulart L.R., Alonso-Goulart V. Comparative Assay of 2D and 3D Cell Culture Models: Proliferation, Gene Expression and Anticancer Drug Response // *Curr. Pharm. Des.* 2018. Vol. 24, № 15. P. 1689–1694. DOI: [10.2174/1381612824666180404152304](https://doi.org/10.2174/1381612824666180404152304)
3. Межевова И.В., Ситковская А.О., Кум О.И. Первичные культуры опухолевых клеток: современные методы получения и поддержания *in vitro* // *Юж.-рос. онкол. журн.* 2020. Т. 1, № 3. С. 36–49. DOI: [10.37748/2687-0533-2020-1-3-4](https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-3-4)
4. Costa E.C., Moreira A.F., de Melo-Diogo D., Gaspar V.M., Carvalho M.P., Correia I.J. 3D Tumor Spheroids: An Overview on the Tools and Techniques Used for Their Analysis // *Biotechnol. Adv.* 2016. Vol. 34, № 8. P. 1427–1441. DOI: [10.1016/j.biotechadv.2016.11.002](https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2016.11.002)
5. Тимофеева С.В., Шамова Т.В., Ситковская А.О. 3D-биопринтинг микроокружения опухоли: последние достижения // *Журн. общей биологии*. 2021. Т. 82, № 5. С. 389–400. DOI: [10.31857/s0044459621050067](https://doi.org/10.31857/s0044459621050067)
6. Nunes A.S., Barros A.S., Costa E.C., Moreira A.F., Correia I.J. 3D Tumor Spheroids as *in vitro* Models to Mimic *in vivo* Human Solid Tumors Resistance to Therapeutic Drugs // *Biotechnol. Bioeng.* 2019. Vol. 116, № 1. P. 206–226. DOI: [10.1002/bit.26845](https://doi.org/10.1002/bit.26845)
7. Kelm J.M., Timmins N.E., Brown C.J., Fussenegger M., Nielsen L.K. Method for Generation of Homogeneous Multicellular Tumor Spheroids Applicable to a Wide Variety of Cell Types // *Biotechnol. Bioeng.* 2003. Vol. 83, № 2. P. 173–180. DOI: [10.1002/bit.10655](https://doi.org/10.1002/bit.10655)

8. Oliveira M.B., Neto A.I., Correia C.R., Rial-Hermida M.I., Alvarez-Lorenzo C., Mano J.F. Superhydrophobic Chips for Cell Spheroids High-Throughput Generation and Drug Screening // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2014. № 6. P. 9488–9495. DOI: [10.1021/am5018607](https://doi.org/10.1021/am5018607)
9. Fu J.J., Lv X.H., Wang L.X., He X., Li Y., Yu L., Li C.M. Cutting and Bonding Parafilm® to Fast Prototyping Flexible Hanging Drop Chips for 3D Spheroid Cultures // *Cell. Mol. Bioeng.* 2021. Vol. 14. P. 187–199. DOI: [10.1007/s12195-020-00660-x](https://doi.org/10.1007/s12195-020-00660-x)
10. Kuo C.-T., Wang J.-Y., Lin Y.-F., Wo A.M., Chen B.P.C., Lee H. Three-Dimensional Spheroid Culture Targeting Versatile Tissue Bioassays Using a PDMS-Based Hanging Drop Array // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. Art. № 4363. DOI: [10.1038/s41598-017-04718-1](https://doi.org/10.1038/s41598-017-04718-1)
11. Краев И.Д., Попков О.В., Шульдебов Е.М., Сорокин А.Е., Юрков Г.Ю. Перспективы использования кремнийорганических полимеров при создании современных материалов и покрытий различных назначений // *Тр. ВИАМ*. 2017. № 12(60). С. 48–62. DOI: [10.18577/2307-6046-2017-0-12-5-5](https://doi.org/10.18577/2307-6046-2017-0-12-5-5)
12. Нанушьян С.Р. Кремнийорганические материалы ускоренной вулканизации: история создания и развития направления // *Хим. промышленность сегодня*. 2015. № 11. С. 21–26.
13. Guo X., Chen Y., Ji W., Chen X., Li C., Ge R. Enrichment of Cancer Stem Cells by Agarose Multi-Well Dishes and 3D Spheroid Culture // *Cell Tissue Res.* 2019. Vol. 375, № 2. P. 397–408. DOI: [10.1007/s00441-018-2920-0](https://doi.org/10.1007/s00441-018-2920-0)
14. Wan L., Neumann C.A., LeDuc P.R. Tumor-on-a-Chip for Integrating a 3D Tumor Microenvironment: Chemical and Mechanical Factors // *Lab. Chip*. 2020. № 5. P. 873–888. DOI: [10.1039/c9lc00550a](https://doi.org/10.1039/c9lc00550a)

References

1. Kit O.I., Shatova Yu.S., Novikova I.A., Vladimirova L.Yu., Ul'yanova E.P., Komova E.A., Kechedzhieva E.E. Ekspressiya P53 i BCL2 pri razlichnykh podtipakh raka molochnoy zhelezy [P53 and BCL2 Expression in Different Breast Cancer Subtypes]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2014, no. 10-1, pp. 85–88.
2. Souza A.G., Silva I.B.B., Campos-Fernandez E., Barcelos L.S., Souza J.B., Marangoni K., Goulart L.R., Alonso-Goulart V. Comparative Assay of 2D and 3D Cell Culture Models: Proliferation, Gene Expression and Anticancer Drug Response. *Curr. Pharm. Des.*, 2018, vol. 24, no.15, pp. 1689–1694. DOI: [10.2174/1381612824666180404152304](https://doi.org/10.2174/1381612824666180404152304)
3. Mezhevova I.V., Sitkovskaya A.O., Kit O.I. Primary Tumor Cell Cultures: Current Methods of Obtaining and Subcultivation. *South Russ. J. Cancer*, 2020, vol. 1, no. 3, pp. 36–49. DOI: [10.37748/2687-0533-2020-1-3-4](https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-3-4)
4. Costa E.C., Moreira A.F., de Melo-Diogo D., Gaspar V.M., Carvalho M.P., Correia I.J. 3D Tumor Spheroids: An Overview on the Tools and Techniques Used for Their Analysis. *Biotechnol. Adv.*, 2016, vol. 34, no. 8, pp. 1427–1441. DOI: [10.1016/j.biotechadv.2016.11.002](https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2016.11.002)
5. Timofeeva S.V., Shamova T.V., Sitkovskaya A.O. 3D-bioprinting mikrookruzeniya opukholi: poslednie dostizheniya [3D Bioprinting of Tumor Microenvironment: Recent Achievements]. *Zhurnal obshchey biologii*, 2021, vol. 82, no. 5, pp. 389–400. DOI: [10.31857/s0044459621050067](https://doi.org/10.31857/s0044459621050067)
6. Nunes A.S., Barros A.S., Costa E.C., Moreira A.F., Correia I.J. 3D Tumor Spheroids as *in vitro* Models to Mimic *in vivo* Human Solid Tumors Resistance to Therapeutic Drugs. *Biotechnol. Bioeng.*, 2019, vol. 116, no. 1, pp. 206–226. DOI: [10.1002/bit.26845](https://doi.org/10.1002/bit.26845)
7. Kelm J.M., Timmins N.E., Brown C.J., Fussenegger M., Nielsen L.K. Method for Generation of Homogeneous Multicellular Tumor Spheroids Applicable to a Wide Variety of Cell Types. *Biotechnol. Bioeng.*, 2003, vol. 83, no. 2, pp. 173–180. DOI: [10.1002/bit.10655](https://doi.org/10.1002/bit.10655)
8. Oliveira M.B., Neto A.I., Correia C.R., Rial-Hermida M.I., Alvarez-Lorenzo C., Mano J.F. Superhydrophobic Chips for Cell Spheroids High-Throughput Generation and Drug Screening. *ACS Appl. Mater. Interfaces.*, 2014, vol. 6, no. 12, pp. 9488–9495. DOI: [10.1021/am5018607](https://doi.org/10.1021/am5018607)
9. Fu J.J., Lv X.H., Wang L.X., He X., Li Y., Yu L., Li C.M. Cutting and Bonding Parafilm® to Fast Prototyping Flexible Hanging Drop Chips for 3D Spheroid Cultures. *Cell. Mol. Bioeng.*, 2021, vol. 14, pp. 187–199. DOI: [10.1007/s12195-020-00660-x](https://doi.org/10.1007/s12195-020-00660-x)
10. Kuo C.-T., Wang J.-Y., Lin Y.-F., Wo A.M., Chen B.P.C., Lee H. Three-Dimensional Spheroid Culture Targeting Versatile Tissue Bioassays Using a PDMS-Based Hanging Drop Array. *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7. Art. no. 4363. DOI: [10.1038/s41598-017-04718-1](https://doi.org/10.1038/s41598-017-04718-1)
11. Краев И.Д., Попков О.В., Шульдебов Е.М., Сорокин А.Е., Юрков Г.Ю. Перспективы использования кремнийорганических полимеров при создании современных материалов и покрытий различных назначений [Prospects for the Use of Organosilicon Elastomers in the Development of Modern Polymer Materials and Coatings for Various Purposes]. *Trudy VIAM*, 2017, no. 12, pp. 48–62. DOI: [10.18577/2307-6046-2017-0-12-5-5](https://doi.org/10.18577/2307-6046-2017-0-12-5-5)

12. Nanush'yan S.R. Kremniyorganicheskie materialy uskorennoy vulkanizatsii: istoriya sozdaniya i razvitiya napravleniya [Fast-Curing Organosilicon Materials: History of Creation and Development]. *Khimicheskaya promyshlennost' segodnya*, 2015, no. 11, pp. 21–26.

13. Guo X., Chen Y., Ji W., Chen X., Li C., Ge R. Enrichment of Cancer Stem Cells by Agarose Multi-Well Dishes and 3D Spheroid Culture. *Cell Tissue Res.*, 2019, vol. 375, no. 2, pp. 397–408. DOI: [10.1007/s00441-018-2920-0](https://doi.org/10.1007/s00441-018-2920-0)

14. Wan L., Neumann C.A., LeDuc P.R. Tumor-on-a-Chip for Integrating a 3D Tumor Microenvironment: Chemical and Mechanical Factors. *Lab. Chip*, 2020, vol. 20, no. 5, pp. 873–888. DOI: [10.1039/c9lc00550a](https://doi.org/10.1039/c9lc00550a)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z089

*Svetlana Yu. Filippova** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5896>

*Anastasiya O. Sitkovskaya** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6035-1756>

*Larisa N. Vashchenko** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2267-3460>

*Emma E. Kechedzhieva** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3051-6628>

*Irina R. Dashkova** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9688-9550>

*Tat'ana V. Ausheva** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7073-9463>

*Yuriy V. Przhedetskiy** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3976-0210>

*National Medical Research Centre for Oncology
(Rostov-on-Don, Russian Federation)

APPLICATION OF SILICONE COATING FOR OBTAINING CELL SPHEROIDS USING THE HANGING DROP METHOD

In modern experimental oncology, 3D cell cultures have become particularly important, as they provide more relevant results compared to traditional 2D cultures. The problem of obtaining relevant cell models remains urgent for the study of breast cancer. One of the most common techniques for obtaining a 3D culture is the hanging drop method. Researchers are constantly developing its modifications to reduce variations in the shape and size of the resulting cell spheroids. One of the ways to solve this problem is to apply a hydrophobic coating to the surface of cell culture plastics. Silicones or Parafilm® laboratory films are often used for this purpose. As a result, the curvature of the drop surface increases, which leads to accelerated aggregation of cells in the centre of the drop. The **purpose** of this research was to evaluate the possibility of applying a coating made of the silicone elastomer SIEL 159-330 (Russia) to modify the hanging drop method. **Materials and methods.** We used the SIEL 159-330 coating cured at a temperature lower than that recommended by the manufacturer and investigated its cytotoxic properties as well as its effect on the formation of cell spheroids in a hanging drop. The material for the study was the BT-474 breast cancer cell line. **Results.** The research found that the tested elastomer has no effect on cell viability. At the same time, SIEL 159-330, compared to polystyrene, significantly reduces the time of cell aggregate formation in the lower part of the drop. In addition, cell spheroids of the breast cancer culture obtained on the SIEL 159-330 coating vary less in shape and size than spheroids obtained on the polystyrene or Parafilm coating.

Keywords: hanging drop method, BT-474 cell line, breast cancer, cell spheroid, silicone elastomer.

Поступила 28.08.2021

Принята 10.01.2022

Received 28 August 2021

Accepted 10 January 2022

Corresponding author: Svetlana Filippova, address: ul. 14-ya liniya 63, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation; e-mail: filsv@yandex.ru

For citation: Filippova S.Yu., Sitkovskaya A.O., Vashchenko L.N., Kechedzhieva E.E., Dashkova I.R., Ausheva T.V., Przhedetskiy Yu.V. Application of Silicone Coating for Obtaining Cell Spheroids Using the Hanging Drop Method. *Journal of Medical and Biological Research*, 2022, vol. 10, no. 1, pp. 44–51. DOI: 10.37482/2687-1491-Z089

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ГЛИОМ В ЖИДКИХ СРЕДАХ ОРГАНИЗМА

*О.В. Красникова** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4425-1819>

*А.Р. Кондратьева** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8450-4537>

*С.К. Бадю** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9514-3810>

*И.А. Медяник** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7519-0959>

*А.С. Гордецов** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4767-9108>

*Приволжский исследовательский медицинский университет
(г. Нижний Новгород)

Современная диагностика различных форм злокачественных опухолей мозга (глиом) проводится преимущественно методами визуализации, такими как магнитно-резонансная томография, электроэнцефалография, позитронно-эмиссионная томография, также применяется биопсия головного мозга. Недостатками данных методов являются их неточность и инвазивность, влекущие за собой определенные риски для здоровья пациента, поэтому в современной науке актуален поиск более достоверных и безопасных способов диагностики глиом, в т. ч. поиск биомаркеров данного вида рака в крови и спинномозговой жидкости. Целью обзора являлся сбор данных об обнаруженных в настоящее время и имеющих диагностическую значимость потенциальных биомаркерах злокачественных опухолей головного мозга в жидких средах организма, в частности в спинномозговой жидкости и крови. Поиск информации производился в базах данных UpToDate, eLibrary, PubMed, Medline, Scopus, поисковых системах Google Scholar, Web of Science, также были использованы материалы сайта Всемирной организации здравоохранения. В обзор преимущественно включались статьи, написанные за последние 5 лет. Найдена информация о таких биомаркерах, как микроРНК-15b и микроРНК-125b, пролин, гликопротеин YKL-40, циркДНК (циркулирующая ДНК) и циркРНК (циркулирующая РНК), внеклеточные везикулы, жирные кислоты, синтазы жирных кислот. Авторами сделан вывод, что следующие биомаркеры: YKL-40, циркДНК и циркРНК, внеклеточные везикулы – имеют крупную доказательную базу и могут уже использоваться в клинической практике. Остальные биомаркеры требуют более подробных и обширных исследований.

Ключевые слова: диагностика рака головного мозга, биомаркеры глиом, кровь, спинномозговая жидкость, жидкая биопсия, YKL-40, внеклеточные нуклеиновые кислоты, внеклеточные везикулы.

Ответственный за переписку: Красникова Ольга Владимировна, адрес: 603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190а; e-mail: lala-g@yandex.ru

Для цитирования: Красникова О.В., Кондратьева А.Р., Бадю С.К., Медяник И.А., Гордецов А.С. Потенциальные диагностические биомаркеры глиом в жидких средах организма (обзор) // Журн. мед.-биол. исследований. 2022. Т. 10, № 1. С. 52–63. DOI: 10.37482/2687-1491-Z090

Глиомы – злокачественные образования центральной нервной системы, которые берут начало из клеток глии: астроцитов, олигодендроцитов, эпендимоцитов – и делятся на астроцитомы, олигодендроглиомы, эпендимомы, глиобластомы и некоторые другие [1]. Ежегодная заболеваемость глиомами во всем мире – приблизительно 6 случаев на 100 000 чел. [2]. По степени злокачественности и агрессивности Всемирная организация здравоохранения подразделяет опухоли центральной нервной системы на 4 степени, при этом клетки опухоли 4-й степени характеризуются анаплазией, высокой митотической активностью, микрососудистой пролиферацией и (или) некрозом и являются самыми агрессивными и злокачественными [3].

Медиана выживаемости пациентов варьирует в зависимости от степени злокачественности глиом: для диффузной астроцитомы IDH-mutant (2-я степень) этот показатель равен 10–12 годам, для глиобластомы (4-я степень) – в среднем 10–12 месяцам [4]. Несмотря на то, что меры по предотвращению глиом еще не известны, значимость их ранней диагностики, как и остальных видов рака, остается очевидной: установление диагноза на ранних стадиях, до появления симптомов, повышает шансы на успешное лечение пациента, способствующее замедлению скорости роста и развития опухоли и увеличению выживаемости [5].

На данный момент для диагностики опухолей головного мозга используют магнитно-резонансную томографию (МРТ), а также электроэнцефалографию, если опухоль обнаружена при поиске причины эпилепсии [2, 6]. Для определения «горячих точек» метаболизма и места взятия биопсии кроме МРТ применяется и позитронно-эмиссионная томография с мечеными аминокислотами [7]. Однако в последнее время активно изучаются и предлагаются новые способы диагностики глиом – не только при помощи визуализации и биопсии, но и путем анализа биологических жидкостей, преимущественно крови и ликвора. Новые методы пока нуждаются в подробном ис-

следовании, но тем не менее некоторые их преимущества уже установлены. Обычно для определения вида злокачественного поражения пациент должен перенести хирургическое вмешательство, сопровождающееся риском послеоперационных осложнений, а дальнейшее наблюдение опухоли с помощью МРТ не позволяет отличить прогрессирование опухоли от лучевого некроза [8]. Диагностика рака при помощи биомаркеров крови и ликвора отличается неинвазивностью (тем самым облегчается сбор проб на исследование и снижается риск неблагоприятных последствий до минимума), возможностью отслеживать прогрессирование опухоли в реальном времени, а также отличить прогрессирование от псевдопрогрессии [9].

В связи с вышеизложенным, остается актуальным изучение современного состояния проблемы поиска потенциальных биомаркеров злокачественных опухолей головного мозга (глиом) в жидких средах организма, в частности в спинномозговой жидкости и крови. В данном обзоре собраны результаты исследований иностранных и отечественных авторов, посвященных разработке новых методов диагностики глиом.

Биомаркер – биологический индикатор патогенного процесса или фармакологического ответа на терапию, определяемый количественно или объективно [10]. С помощью диагностических биомаркеров возможно обнаружить или подтвердить наличие заболевания, установить подтип патологии [11]. Содержимое опухолей, продукты метаболизма злокачественных клеток поступают в кровь и ликвор, поэтому их количественное и качественное определение в данных жидкостях является диагностическим критерием. В роли диагностических биомаркеров глиомы в теории могут выступать белки и отдельные аминокислоты, микроРНК, внеклеточные нуклеиновые кислоты, экзосомы, циркулирующие клетки опухоли [12].

Аминокислоты. В настоящее время недостаточно информации о том, какие белки и аминокислоты могут быть маркерами глиом в целом, что говорит о необходимости даль-

нейшего изучения данного вопроса. При поиске тематических работ нами было найдено исследование, в котором методом магнитно-резонансной спектроскопии в плазме крови больных глиомой (тип глиомы не определен, указаны лишь степени – 3-я и 4-я) выявлено уменьшение концентраций таких аминокислот, как изолейцин, лейцин, валин, аланин, глутамат, фенилаланин, тирозин, 1-метилгистидин, по сравнению с плазмой здоровых волонтеров [13].

Исходя из данных, опубликованных в 2020 году в журнале *British Journal of Cancer* авторами L. Vettore et al., одним из важных биомаркеров глиомы, в частности – глиом 2-й и 3-й степеней, вторичной глиобластомы, может стать пролин [14]. Мутация изоцитратдегидрогеназы-1, в норме регулирующей обратимую реакцию НАДФ-зависимого превращения альфа-кетоглутарата в изоцитрат, представляет собой гетерозиготную мутацию, заключающуюся в преобразовании аргинина в другую аминокислоту, часто – в гистидин [15]. Она приводит к синтезу из альфа-кетоглутарата онкогена R(-)-2-гидроксиглутарата (2-HG) вместо изоцитрата, вызывает опухолевую трансформацию посредством индукции фактора 1-альфа, индуцируемого гипоксией (HIF-1 α), способствующего росту опухоли при низких концентрациях кислорода [16, 17]. В исследовании L. Vettore et al. отмечается, что в клетках, экспрессировавших мутировавшую изоцитратдегидрогеназу, были обнаружены повышенные уровни продукции и экскреции пролина. Авторы объясняют это повышенной активностью митохондриального *PYCR1* за счет использования глутамин в качестве основного источника углерода, под действием которого восстанавливается нарушенный мутировавшим ферментом окислительно-восстановительный гомеостаз клетки [14]. Вопрос, может ли изменение уровня экскреции пролина клетками фиксироваться методами жидкой биопсии в крови или спинномозговой жидкости, открыт для исследования.

Гликопротеины. Процесс канцерогенеза связан с нарушением структуры гликолипидов

и гликопротеинов, а также с изменением их концентрации, поэтому их уже используют как биомаркеры для диагностики некоторых видов рака, например рака яичников, гепатоцеллюлярной карциномы, злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта [18]. Наиболее распространенными изменениями являются повышенные сиалирование, фукозилирование и разветвление структуры гликопротеинов [19]. Изменения в структуре гликопротеинов, например усечение O-связанных гликанов, были найдены и у пациентов с глиобластомой [20].

N. Tsuchiya et al. выявили повышение концентрации биантенарных бигалактозилированных сахаров с одним фрагментом фукозилирования, которые экспрессируются лишь в головном мозге эмбрионов, у пациентов с глиобластомой [21].

Есть свидетельства о росте концентрации сиаловой кислоты как в сыворотке крови, так и в спинномозговой жидкости при злокачественных опухолях мозга. Однако повышенное содержание сиаловой кислоты в сыворотке не является специфическим критерием для глиом. Тем не менее данные факты были зафиксированы в работах, датированных 1989 и 1990 годами, что говорит о необходимости проведения повторных исследований для получения более достоверной и свежей информации [22].

В работе [23] приводятся данные об использовании сывороточного содержания гликопротеина YKL-40 как биомаркера глиобластомы. В метаанализ G. Qin et al. вошли 8 подобных исследований, содержащие данные о 1241 пациенте с глиобластомой, в результате авторами был сделан вывод о возможности использования YKL-40 как диагностического биомаркера глиобластомы [24].

Внеклеточные нуклеиновые кислоты. Внеклеточные нуклеиновые кислоты – это циркулирующие в плазме крови свободные опухолевые ДНК (циркДНК) и РНК (циркРНК). Источник нуклеиновых кислот – клетки первичной опухоли или метастазы.

Опухолевая ДНК содержит в себе соматические мутации, высокоспецифичные для каж-

дого типа опухоли. Частицы мутированной кислоты могут циркулировать в кровотоке и выделяются с помощью жидкой биопсии. Однако следует учесть, что количество мутированных фрагментов по отношению к фрагментам нормальной цепочки невелико, это затрудняет их обнаружение [25].

Жидкая биопсия – метод исследования опухолевых клеток в плазме крови. Ограничен в связи со сложностью платформ для выделения клеток. Из образца крови пациента извлекаются фрагменты ДНК, после чего они подвергаются секвенированию для поиска специфических мутаций с помощью специальных установок [26]. До сих пор не выяснено, сможет ли жидкая биопсия полностью заменить традиционную биопсию. Однако она может выступить альтернативой в тех случаях, когда извлечь образец ткани невозможно. Также жидкая биопсия позволяет избежать рисков кровотечения, попадания инфекции и боли, которые распространены при проведении традиционной биопсии [27]. Особую значимость это преимущество приобретает для исследования опухолей головного мозга, т. к. негативные последствия традиционной биопсии могут угрожать жизни пациента.

За последние 5 лет были проведены исследования, подтверждающие возможность использования жидкой биопсии с биомаркером циркДНК в диагностике злокачественных опухолей головного мозга [28–31]. Тем не менее стоит учесть, что концентрация циркДНК в биологических жидкостях пациентов с глиомами относительно низкая, что может создавать трудности для извлечения нуклеиновых кислот при проведении жидкой биопсии [29].

ЦиркРНК – класс одноцепочечных, не кодирующих белок РНК, имеющих ковалентно замкнутую петлевую структуру и характеризующихся высокой стабильностью [32]. Ранее их считали лишь побочными продуктами или «шумом сплайсинга» и не приписывали им значимых функций, тем не менее эта гипотеза в настоящее время опровергается путем исследований и доказательства роли данных молекул

в клеточных процессах (в качестве регулятора белков, ловушки для матричной РНК, участника трансляции), а также в развитии раковых клеток [33, 34]. В ходе исследования J. Zhu et al. было установлено, что 1411 циркРНК в клетках опухоли пациентов с глиомой экспрессируются отлично от клеток головного мозга здоровых пациентов, из них у 1205 молекул снижена экспрессия, у 206 – повышена, что объясняется связыванием с белками [35]. Вследствие значительной роли циркРНК в метаболизме клеток глиом исследователями изучается возможность использования их как биомаркеров. Так, было установлено, что повышенная концентрация таких циркРНК, как circFOXO3, circ_0029426 и circ-SHPRH, выявленная методом полимеразной цепной реакции в реальном времени в плазме крови, может быть биомаркером глиобластомы [36]. Рассматривается возможность определения уровня циркРНК с помощью жидкой биопсии, но для утверждения данного способа необходимо провести дополнительные исследования [37].

Внеклеточные везикулы. Внеклеточные везикулы (ВКВ) – группа мембранных структур клеточного происхождения из эндосомальной системы или из плазмы крови, к которым соответственно относятся экзосомы и микровезикулы. Внутри везикул содержатся характерные для исходных клеток РНК, липиды, протеины [38]. Роль микровезикул впервые была замечена в процессе коагуляции крови, однако затем выяснилось, что они участвуют и в межклеточном взаимодействии, в т. ч. между клетками раковых опухолей и окружающей их средой [39]. Такой тип микровезикул, характеризующихся атипично большими размерами (1–10 мкм), получил название «онкосомы» [40]. В последнее десятилетие проводятся исследования роли ВКВ и в генезе глиомы. Высказываются предположения, что эти структуры участвуют в межклеточной передаче молекул нуклеиновых кислот, ферментов, лигандов рецепторов и других метаболитов – участников канцерогенеза [41].

ВКВ, в т. ч. и онкосомы, циркулируют в биологических жидкостях организма, поэтому их можно обнаружить в моче, ликворе, амниотической, асцитической, семенной жидкостях и крови [38]. В последние несколько лет рассматривается возможность малых РНК быть биомаркерами глиобластомы. Примечательно, что в генезе этого типа рака играют роль не большие везикулы, как, к примеру, при раке простаты, а малые (меньше 200 нм в диаметре) [42]. Благодаря способности ВКВ преодолевать гематоэнцефалический барьер, а также возможности выделять их неинвазивным путем из крови или спинномозговой жидкости, данные структуры могут выступать потенциальными биомаркерами такого типа глиомы, как глиобластома [43, 44]. Результаты исследования крови и выделения ВКВ с помощью центрифугирования, опубликованные D. Osti et al., показали отличия содержания ВКВ в плазме крови больных глиобластомой по сравнению с контрольной группой (концентрация у больных выше, чем у здоровых), изученный протеомный профиль также указал на наличие глиобластомы у пациентов опытной группы [38]. Таким образом, ВКВ действительно могут служить биомаркерами глиобластомы при исследовании плазмы крови.

Липидный обмен. Одним из признаков специфического метаболизма раковой клетки является повышенная интенсивность липогенеза [45]. Это объясняется увеличенным уровнем синтазы жирных кислот, который характерен для клеток как глиобластомы, так и некоторых других видов рака [46].

Одной из жирных кислот, активно участвующей в метаболизме глиобластомы (4-я степень глиомы), по данным исследований, является олеиновая кислота, которая активизирует пролиферацию клеток глиобластомы, регулирует активность в них генов липогенеза, активирует бета-окисление и процессы утилизации глюкозы [47]. Индукция пролиферации клеток глиобластомы требует гидролиза триглицеридов, а перед этим, следовательно, мобилизации молекул из липидных запасов организма, чему

способствуют высокоэкспрессируемые в раковых клетках моноацилглицероллипазы [48]. Так, В. Taib et al. предоставили сведения, что в клетках глиобластомы происходит накопление липидных капель, преимущественно состоящих из жирных кислот [47]. В свою очередь, D. Guo et al., исходя из данных анализируемых ими исследований, высказали предположение, что накопление фосфолипидов, холестерина и его эфиров в сыворотке крови и спинномозговой жидкости может выступить биомаркером злокачественных опухолей головного мозга [45].

Повышенная экспрессия синтазы жирных кислот, заключенной в ВКВ, стала объектом исследования F.L. Ricklefs et al., в ходе которого было показано, что синтаза является еще одним, помимо описанных выше, потенциальным биомаркером глиобластомы [49].

МикроРНК. МикроРНК – семейство небольших тканеспецифичных не кодирующих белок РНК, поддерживающих клеточный гомеостаз посредством негативной регуляции активности генов на посттрансляционном уровне [50]. В результате процессинга микроРНК образует комплекс с ферментами (RNA-induced silencing complex – RISC), способствующий комплементарному связыванию микроРНК с матричной РНК-мишенью и в итоге подавлению ее экспрессии [51]. Так, микроРНК вовлечена во многие процессы метаболизма клетки: воспаление, ответ на стрессовые воздействия, дифференцировку, регуляцию клеточного цикла, апоптоз и миграцию, поэтому отклонения в экспрессии данных молекул могут привести к развитию различных видов рака [52].

Метаанализ, проведенный С. Ma et al., включал в себя данные 16 работ, посвященных исследованию микроРНК как биомаркера глиомы. Из них 5 работ изучали глобальную экспрессию микроРНК с использованием панели микроРНК, 9 публикаций были сосредоточены только на целевой микроРНК, которая ранее была оценена как потенциальный биомаркер или диагностический маркер при глиоме или других типах рака. В некоторых исследованиях в качестве контроля использовались здоровые

добровольцы, одно исследование включало пациентов с другими неврологическими состояниями в качестве группы контроля. Во всех работах биологическая жидкость собиралась во время диагностики глиомы или до операции, однако некоторые исследования также включали анализ крови, собранной после операции. В результате метаанализа авторы определили, что наиболее распространенные биомаркеры в работах с опытной и контрольной группами – микроРНК-15b и микроРНК-125b, при этом у пациентов с глиомой концентрация микроРНК-15b в плазме крови была повышена во всех случаях, концентрация микроРНК-125b – повышена в одной из работ, понижена в двух. В заключение авторы заявляют о необходимости продолжения проверки данных биомаркеров в будущих клинических испытаниях и достижения консенсуса в отношении стандар-

тизированных методов обработки образцов и обнаружения микроРНК перед внедрением данного диагностического метода в клиническую практику [51].

Проведенный нами обзор показал, что на данный момент потенциальными биомаркерами глиом выступают YKL-40, циркДНК и циркРНК, ВКВ. В дополнительных исследованиях нуждаются такие биомаркеры, как микроРНК, фосфолипиды, холестерол и его эфиры, сиаловая кислота, аминокислотный состав сыворотки крови и ликвора. Кроме того, мы считаем необходимым определение конкретных гликопротеинов и микроРНК, способных выступить в роли биомаркеров, а также установление корреляции между ними и различными видами глиом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Louis D.N., Schiff D., Batchelor T. Classification and Pathologic Diagnosis of Gliomas. URL: <https://www.uptodate.com/contents/classification-and-pathologic-diagnosis-of-gliomas/> (дата обращения: 13.05.2021).
2. Weller M., van den Bent M., Preusser M., Le Rhun E., Tonn J.C., Minniti G., Bendszus M., Balana C., Chinot O., Dirven L., French P., Hegi M.E., Jakola A.S., Platten M., Roth P., Rudà R., Short S., Smits M., Taphoorn M.J.B., von Deimling A., Westphal M., Soffiatti R., Reifenberger G., Wick W. EANO Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Diffuse Gliomas of Adulthood // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2021. Vol. 18, № 3. P. 170–186. DOI: [10.1038/s41571-020-00447-z](https://doi.org/10.1038/s41571-020-00447-z)
3. Gupta A., Dwivedi T. A Simplified Overview of World Health Organization Classification Update of Central Nervous System Tumors 2016 // *J. Neurosci. Rural Pract.* 2017. Vol. 8, № 4. P. 629–641. DOI: [10.4103/jnrp.jnrp_168_17](https://doi.org/10.4103/jnrp.jnrp_168_17)
4. Batchelor T. Initial Treatment and Prognosis of Newly Diagnosed Glioblastoma in Adults. URL: <https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-and-prognosis-of-newly-diagnosed-glioblastoma-in-adults#:~:text=Most%20patients%20are%20managed%20with,two%20years%20in%20most%20patients/> (дата обращения: 13.05.2021).
5. Promoting Cancer Early Diagnosis. URL: www.who.int/activities/promoting-cancer-early-diagnosis#:~:text=Early%20diagnosis%20of%20cancer%20focuses,and%20higher%20costs%20of%20care/ (дата обращения: 13.05.2021).
6. Drappatz J., Avila E.K. Seizures in Patients with Primary and Metastatic Brain Tumors. URL: <https://www.uptodate.com/contents/seizures-in-patients-with-primary-and-metastatic-brain-tumors#:~:text=Seizures%20are%20a%20common%20and,disorder%20is%20usually%20made%20clinically/> (дата обращения: 13.05.2021).
7. Albert N.L., Weller M., Suchorska B., Galldiks N., Soffiatti R., Kim M.M., la Fougère C., Pope W., Law I., Arbizu J., Chamberlain M.C., Vogelbaum M., Ellingson B.M., Tonn J.C. Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group and European Association for Neuro-Oncology Recommendations for the Clinical Use of PET Imaging in Gliomas // *Neuro Oncol.* 2016. Vol. 18, № 9. P. 1199–1208. DOI: [10.1093/neuonc/now058](https://doi.org/10.1093/neuonc/now058)
8. Shankar G.M., Balaj L., Stott S.L., Nahed B., Carter B.S. Liquid Biopsy for Brain Tumors // *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2017. Vol. 17, № 10. P. 943–947. DOI: [10.1080/14737159.2017.1374854](https://doi.org/10.1080/14737159.2017.1374854)
9. Wang J., Bettgowda C. Applications of DNA-Based Liquid Biopsy for Central Nervous System Neoplasms // *J. Mol. Diagn.* 2017. Vol. 19, № 1. P. 24–34. DOI: [10.1016/j.jmoldx.2016.08.007](https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.08.007)

10. Дон Е.С., Тарасов А.В., Эпштейн О.И., Тарасов С.А. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация // Клини. лаб. диагностика. 2017. Т. 62, № 1. С. 52–59.
11. Califf R.M. Biomarker Definitions and Their Applications // Exp. Biol. Med. (Maywood). 2018. Vol. 243, № 3. P. 213–221. DOI: [10.1177/1535370217750088](https://doi.org/10.1177/1535370217750088)
12. Müller Bark J., Kulasinghe A., Chua B., Day B.W., Punyadeera C. Circulating Biomarkers in Patients with Glioblastoma // Br. J. Cancer. 2020. Vol. 122, № 3. P. 295–305. DOI: [10.1038/s41416-019-0603-6](https://doi.org/10.1038/s41416-019-0603-6)
13. Pandey R., Caflisch L., Lodi A., Brenner A.J., Tiziani S. Metabolomic Signature of Brain Cancer // Mol. Carcinog. 2017. Vol. 56, № 11. P. 2355–2371. DOI: [10.1002/mc.22694](https://doi.org/10.1002/mc.22694)
14. Vettore L., Westbrook R.L., Tennant D.A. New Aspects of Amino Acid Metabolism in Cancer // Br. J. Cancer. 2020. Vol. 122, № 2. P. 150–156. DOI: [10.1038/s41416-019-0620-5](https://doi.org/10.1038/s41416-019-0620-5)
15. Waitkus M.S., Diplas B.H., Yan H. Biological Role and Therapeutic Potential of IDH Mutations in Cancer // Cancer Cell. 2018. Vol. 34, № 2. P. 186–195. DOI: [10.1016/j.ccell.2018.04.011](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.04.011)
16. Batchelor T., Louis D.N. Molecular Pathogenesis of Diffuse Gliomas. URL: <https://www.uptodate.com/contents/molecular-pathogenesis-of-diffuse-gliomas> (дата обращения: 13.05.2021).
17. Zhao S., Lin Y., Xu W., Jiang W., Zha Z., Wang P., Yu W., Li Z., Gong L., Peng Y., Ding J., Lei Q., Guan K.L., Xiong Y. Glioma-Derived Mutations in IDH1 Dominantly Inhibit IDH1 Catalytic Activity and Induce HIF-1 α // Science. 2009. Vol. 324, № 5924. P. 261–265. DOI: [10.1126/science.1170944](https://doi.org/10.1126/science.1170944)
18. Mereiter S., Balmaña M., Campos D., Gomes J., Reis C.A. Glycosylation in the Era of Cancer-Targeted Therapy: Where Are We Heading? // Cancer Cell. 2019. Vol. 36, № 1. P. 6–16. DOI: [10.1016/j.ccell.2019.06.006](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.06.006)
19. Pinho S.S., Reis C.A. Glycosylation in Cancer: Mechanisms and Clinical Implications // Nat. Rev. Cancer. 2015. Vol. 15, № 9. P. 540–555. DOI: [10.1038/nrc3982](https://doi.org/10.1038/nrc3982)
20. Dusoswa S., Verhoeff J., Abels E., Breakefield X., Noske D., Würdinger T., Broekman M., Van Kooyk Y., Garcia-Vallejo J. TMIC-28. Glioblastoma Exploits Cell Surface Glycosylation-Mediated Immune Regulatory Circuits for Immune Escape // Neuro Oncol. 2018. Vol. 20, № 6. P. vi262. DOI: [10.1093/neuonc/nyy148.1087](https://doi.org/10.1093/neuonc/nyy148.1087)
21. Tsuchiya N., Yamanaka R., Yajima N., Homma J., Sano M., Komata T., Ikeda T., Fujimoto I., Takahashi H., Tanaka R., Ikenaka K. Isolation and Characterization of an N-Linked Oligosaccharide That Is Increased in Glioblastoma Tissue and Cell Lines // Int. J. Oncol. 2005. Vol. 27, № 5. P. 1231–1239.
22. Veillon L., Fakih C., Abou-El-Hassan H., Kobeissy F., Mechref Y. Glycosylation Changes in Brain Cancer // ACS Chem. Neurosci. 2018. Vol. 9, № 1. P. 51–72. DOI: [10.1021/acschemneuro.7b00271](https://doi.org/10.1021/acschemneuro.7b00271)
23. Linhares P., Carvalho B., Vaz R., Costa B.M. Glioblastoma: Is There Any Blood Biomarker with True Clinical Relevance? // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21, № 16. Art. № 5809. DOI: [10.3390/ijms21165809](https://doi.org/10.3390/ijms21165809)
24. Qin G., Li X., Chen Z., Liao G., Su Y., Chen Y., Zhang W. Prognostic Value of YKL-40 in Patients with Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis // Mol. Neurobiol. 2017. Vol. 54, № 5. P. 3264–3270. DOI: [10.1007/s12035-016-9878-2](https://doi.org/10.1007/s12035-016-9878-2)
25. Diehl F., Schmidt K., Choti M.A., Romans K., Goodman S., Li M., Thornton K., Agrawal N., Sokoll L., Szabo S.A., Kinzler K.W., Vogelstein B., Diaz L.A. Jr. Circulating Mutant DNA to Assess Tumor Dynamics // Nat. Med. 2008. Vol. 14, № 9. P. 985–990. DOI: [10.1038/nm.1789](https://doi.org/10.1038/nm.1789)
26. Heidrich I., Aćkar L., Mossahebi Mohammadi P., Pantel K. Liquid Biopsies: Potential and Challenges // Int. J. Cancer. 2021. Vol. 148, № 3. P. 528–545. DOI: [10.1002/ijc.33217](https://doi.org/10.1002/ijc.33217)
27. Alix-Panabières C. The Future of Liquid Biopsy // Nature. 2020. Vol. 579, suppl. 9. DOI: [10.1038/d41586-020-00844-5](https://doi.org/10.1038/d41586-020-00844-5)
28. Liang J., Zhao W., Lu C., Liu D., Li P., Ye X., Zhao Y., Zhang J., Yang D. Next-Generation Sequencing Analysis of ctDNA for the Detection of Glioma and Metastatic Brain Tumors in Adults // Front. Neurol. 2020. Vol. 11. Art. № 544. DOI: [10.3389/fneur.2020.00544](https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00544)
29. Moulriere F., Chandrananda D., Piskorz A.M., Moore E.K., Morris J., Ahlborn L.B., Mair R., Goranova T., Marass F., Heider K., Wan J.C.M., Supernat A., Hudecova I., Gounaris I., Ros S., Jimenez-Linan M., Garcia-Corbacho J., Patel K., Østrup O., Murphy S., Eldridge M.D., Gale D., Stewart G.D., Burge J., Cooper W.N., van der Heijden M.S., Massie C.E., Watts C., Corrie P., Pacey S., Brindle K.M., Baird R.D., Mau-Sørensen M., Parkinson C.A., Smith C.G., Brenton J.D., Rosenfeld N. Enhanced Detection of Circulating Tumor DNA by Fragment Size Analysis // Sci. Transl. Med. 2018. Vol. 10, № 466. DOI: [10.1126/scitranslmed.aat4921](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat4921)
30. Moulriere F., Mair R., Chandrananda D., Marass F., Smith C.G., Su J., Morris J., Watts C., Brindle K.M., Rosenfeld N. Detection of Cell-Free DNA Fragmentation and Copy Number Alterations in Cerebrospinal Fluid from Glioma Patients // EMBO Mol. Med. 2018. Vol. 10, № 12. Art. № e9323. DOI: [10.15252/emmm.201809323](https://doi.org/10.15252/emmm.201809323)

31. Huang T.Y., Piunti A., Lulla R.R., Qi J., Horbinski C.M., Tomita T., James C.D., Shilatfard A., Saratsis A.M. Detection of Histone H3 Mutations in Cerebrospinal Fluid-Derived Tumor DNA from Children with Diffuse Midline Glioma // *Acta Neuropathol. Commun.* 2017. Vol. 5, № 1. Art. № 28. DOI: [10.1186/s40478-017-0436-6](https://doi.org/10.1186/s40478-017-0436-6)
32. Sun J., Li B., Shu C., Ma Q., Wang J. Functions and Clinical Significance of Circular RNAs in Glioma // *Mol. Cancer.* 2020. № 19. Art. № 34. DOI: [10.1186/s12943-019-1121-0](https://doi.org/10.1186/s12943-019-1121-0)
33. Rybak-Wolf A., Stottmeister C., Glažar P., Jens M., Pino N., Giusti S., Hanan M., Behm M., Bartok O., Ashwal-Fluss R., Herzog M., Schreyer L., Papavasileiou P., Ivanov A., Öhman M., Refojo D., Kadener S., Rajewsky N. Circular RNAs in the Mammalian Brain Are Highly Abundant, Conserved, and Dynamically Expressed // *Mol. Cell.* 2015. Vol. 58, № 5. P. 870–885. DOI: [10.1016/j.molcel.2015.03.027](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.03.027)
34. Guarnerio J., Bezzi M., Jeong J.C., Paffenholtz S.V., Berry K., Naldini M.M., Lo-Coco F., Tay Y., Beck A.H., Pandolfi P.P. Oncogenic Role of Fusion-circRNAs Derived from Cancer-Associated Chromosomal Translocations // *Cell.* 2016. Vol. 166, № 4. P. 1055–1056. DOI: [10.1016/j.cell.2016.07.035](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.07.035)
35. Zhu J., Ye J., Zhang L., Xia L., Hu H., Jiang H., Wan Z., Sheng F., Ma Y., Li W., Qian J., Luo C. Differential Expression of Circular RNAs in Glioblastoma Multiforme and Its Correlation with Prognosis // *Transl. Oncol.* 2017. Vol. 10, № 2. P. 271–279. DOI: [10.1016/j.tranon.2016.12.006](https://doi.org/10.1016/j.tranon.2016.12.006)
36. Chen A., Zhong L., Ju K., Lu T., Lv J., Cao H. Plasmatic circRNA Predicting the Occurrence of Human Glioblastoma // *Cancer Manag. Res.* 2020. № 12. P. 2917–2923. DOI: [10.2147/CMAR.S248621](https://doi.org/10.2147/CMAR.S248621)
37. Wen G., Zhou T., Gu W. The Potential of Using Blood Circular RNA as Liquid Biopsy Biomarker for Human Diseases // *Protein Cell.* 2020. Vol. 12, № 12. P. 911–946. DOI: [10.1007/s13238-020-00799-3](https://doi.org/10.1007/s13238-020-00799-3)
38. Osti D., Del Bene M., Rappa G., Santos M., Matafora V., Richichi C., Faletti S., Beznoussenko G.V., Mironov A., Bachi A., Fornasari L., Bongetta D., Gaetani P., DiMeco F., Lorico A., Pelicci G. Clinical Significance of Extracellular Vesicles in Plasma from Glioblastoma Patients // *Clin. Cancer Res.* 2019. Vol. 25, № 1. P. 266–276. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-18-1941](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1941)
39. van Niel G., D'Angelo G., Raposo G. Shedding Light on the Cell Biology of Extracellular Vesicles // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2018. Vol. 19, № 4. P. 213–228. DOI: [10.1038/nrm.2017.125](https://doi.org/10.1038/nrm.2017.125)
40. Minciocchi V.R., Spinelli C., Reis-Sobreiro M., Cavallini L., You S., Zandian M., Li X., Mishra R., Chiarugi P., Adam R.M., Posadas E.M., Viglietto G., Freeman M.R., Cocucci E., Bhowmick N.A., Di Vizio D. MYC Mediates Large Oncosome-Induced Fibroblast Reprogramming in Prostate Cancer // *Cancer Res.* 2017. Vol. 77, № 9. P. 2306–2317. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-16-2942](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2942)
41. Quezada C., Torres Á., Niechi I., Uribe D., Contreras-Duarte S., Toledo F., San Martín R., Gutiérrez J., Sobrevia L. Role of Extracellular Vesicles in Glioma Progression // *Mol. Aspects Med.* 2018. № 60. P. 38–51. DOI: [10.1016/j.mam.2017.12.003](https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.12.003)
42. Mahmoudi K., Ezrin A., Hadjipanayis C. Small Extracellular Vesicles as Tumor Biomarkers for Glioblastoma // *Mol. Aspects Med.* 2015. № 45. P. 97–102. DOI: [10.1016/j.mam.2015.06.008](https://doi.org/10.1016/j.mam.2015.06.008)
43. Lane R., Simon T., Vintu M., Solkin B., Koch B., Stewart N., Benstead-Hume G., Pearl F.M.G., Critchley G., Stebbing J., Giamas G. Cell-Derived Extracellular Vesicles Can Be Used as a Biomarker Reservoir for Glioblastoma Tumor Subtyping // *Commun. Biol.* 2019. № 2. Art. № 315. DOI: [10.1038/s42003-019-0560-x](https://doi.org/10.1038/s42003-019-0560-x)
44. Mallawaarachy D.M., Hallal S., Russell B., Ly L., Ebrahimkhani S., Wei H., Christopherson R.I., Buckland M.E., Kaufman K.L. Comprehensive Proteome Profiling of Glioblastoma-Derived Extracellular Vesicles Identifies Markers for More Aggressive Disease // *J. Neurooncol.* 2017. Vol. 131, № 2. P. 233–244. DOI: [10.1007/s11060-016-2298-3](https://doi.org/10.1007/s11060-016-2298-3)
45. Guo D., Bell E.H., Chakravarti A. Lipid Metabolism Emerges as a Promising Target for Malignant Glioma Therapy // *CNS Oncol.* 2013. Vol. 2, № 3. P. 289–299. DOI: [10.2217/cns.13.20](https://doi.org/10.2217/cns.13.20)
46. Ricklefs F., Mineo M., Rooj A.K., Nakano I., Charest A., Weissleder R., Breakefield X.O., Chiocca E.A., Godlewski J., Bronisz A. Extracellular Vesicles from High-Grade Glioma Exchange Diverse Pro-Oncogenic Signals That Maintain Intratumoral Heterogeneity // *Cancer Res.* 2016. Vol. 76, № 10. P. 2876–2881. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-15-3432](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-3432)
47. Taïb B., Aboussalah A.M., Moniruzzaman M., Chen S., Haughey N.J., Kim S.F., Ahima R.S. Lipid Accumulation and Oxidation in Glioblastoma Multiforme // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, № 1. Art. № 19593. DOI: [10.1038/s41598-019-55985-z](https://doi.org/10.1038/s41598-019-55985-z)
48. Mulvihill M.M., Nomura D.K. Therapeutic Potential of Monoacylglycerol Lipase Inhibitors // *Life Sci.* 2013. Vol. 92, № 8-9. P. 492–497. DOI: [10.1016/j.lfs.2012.10.025](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.10.025)
49. Ricklefs F.L., Maire C.L., Matschke J., Dührsen L., Sauvigny T., Holz M., Kolbe K., Peine S., Herold-Mende C., Carter B., Chiocca E.A., Lawler S.E., Westphal M., Lamszus K. FASN Is a Biomarker Enriched in Malignant Glioma-Derived Extracellular Vesicles // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, № 6. Art. № 1931. DOI: [10.3390/ijms21061931](https://doi.org/10.3390/ijms21061931)

50. Mishra S., Yadav T., Rani V. Exploring miRNA Based Approaches in Cancer Diagnostics and Therapeutics // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2016. № 98. P. 12–23. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2015.10.003](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.10.003)
51. Ma C., Nguyen H.P.T., Luwor R.B., Stylli S.S., Gogos A., Paradiso L., Kaye A.H., Morokoff A.P. A Comprehensive Meta-Analysis of Circulation miRNAs in Glioma as Potential Diagnostic Biomarker // *PLoS One.* 2018. Vol. 13, № 2. Art. № e0189452. DOI: [10.1371/journal.pone.0189452](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189452)
52. Di Leva G., Garofalo M., Croce C.M. MicroRNAs in Cancer // *Annu. Rev. Pathol.* 2014. Vol. 9. P. 287–314. DOI: [10.1146/annurev-pathol-012513-104715](https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104715)

References

1. Louis D.N., Schiff D., Batchelor T. *Classification and Pathologic Diagnosis of Gliomas*. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/classification-and-pathologic-diagnosis-of-gliomas/> (accessed: 13 May 2021).
2. Weller M., van den Bent M., Preusser M., Le Rhun E., Tonn J.C., Minniti G., Bendszus M., Balana C., Chinot O., Dirven L., French P., Hegi M.E., Jakola A.S., Platten M., Roth P., Rudà R., Short S., Smits M., Taphoorn M.J.B., von Deimling A., Westphal M., Soffietti R., Reifenberger G., Wick W. EANO Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Diffuse Gliomas of Adulthood. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2021, vol. 18, no. 3, pp. 170–186. DOI: [10.1038/s41571-020-00447-z](https://doi.org/10.1038/s41571-020-00447-z)
3. Gupta A., Dwivedi T. A Simplified Overview of World Health Organization Classification Update of Central Nervous System Tumors 2016. *J. Neurosci. Rural Pract.*, 2017, vol. 8, no. 4, pp. 629–641. DOI: [10.4103/jnrp.jnrp_168_17](https://doi.org/10.4103/jnrp.jnrp_168_17)
4. Batchelor T. *Initial Treatment and Prognosis of Newly Diagnosed Glioblastoma in Adults*. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-and-prognosis-of-newly-diagnosed-glioblastoma-in-adults#:~:text=Most%20patients%20are%20managed%20with,two%20years%20in%20most%20patients/> (accessed: 13 May 2021).
5. *Promoting Cancer Early Diagnosis*. Available at: www.who.int/activities/promoting-cancer-early-diagnosis#:~:text=Early%20diagnosis%20of%20cancer%20focuses,and%20higher%20costs%20of%20care/ (accessed: 13 May 2021).
6. Drappatz J., Avila E.K. *Seizures in Patients with Primary and Metastatic Brain Tumors*. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/seizures-in-patients-with-primary-and-metastatic-brain-tumors#:~:text=Seizures%20are%20a%20common%20and,disorder%20is%20usually%20made%20clinically/> (accessed: 13 May 2021).
7. Albert N.L., Weller M., Suchorska B., Galldiks N., Soffietti R., Kim M.M., la Fougère C., Pope W., Law I., Arbizu J., Chamberlain M.C., Vogelbaum M., Ellingson B.M., Tonn J.C. Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group and European Association for Neuro-Oncology Recommendations for the Clinical Use of PET Imaging in Gliomas. *Neuro Oncol.*, 2016, vol. 18, no. 9, pp. 1199–1208. DOI: [10.1093/neuonc/now058](https://doi.org/10.1093/neuonc/now058)
8. Shankar G.M., Balaj L., Stott S.L., Nahed B., Carter B.S. Liquid Biopsy for Brain Tumors. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 2017, vol. 17, no. 10, pp. 943–947. DOI: [10.1080/14737159.2017.1374854](https://doi.org/10.1080/14737159.2017.1374854)
9. Wang J., Bettgeowda C. Applications of DNA-Based Liquid Biopsy for Central Nervous System Neoplasms. *J. Mol. Diagn.*, 2017, vol. 19, no. 1, pp. 24–34. DOI: [10.1016/j.jmoldx.2016.08.007](https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.08.007)
10. Don E.S., Tarasov A.V., Epshteyn O.I., Tarasov S.A. Biomarkery v meditsine: poisk, vybor, izuchenie i validatsiya [The Biomarkers in Medicine: Search, Choice, Study and Validation]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2017, vol. 62, no. 1, pp. 52–59.
11. Califf R.M. Biomarker Definitions and Their Applications. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, 2018, vol. 243, no. 3, pp. 213–221. DOI: [10.1177/1535370217750088](https://doi.org/10.1177/1535370217750088)
12. Müller Bark J., Kulasinghe A., Chua B., Day B.W., Punyadeera C. Circulating Biomarkers in Patients with Glioblastoma. *Br. J. Cancer*, 2020, vol. 122, no. 3, pp. 295–305. DOI: [10.1038/s41416-019-0603-6](https://doi.org/10.1038/s41416-019-0603-6)
13. Pandey R., Cafilisch L., Lodi A., Brenner A.J., Tiziani S. Metabolomic Signature of Brain Cancer. *Mol. Carcinog.*, 2017, vol. 56, no. 11, pp. 2355–2371. DOI: [10.1002/mc.22694](https://doi.org/10.1002/mc.22694)
14. Vettore L., Westbrook R.L., Tennant D.A. New Aspects of Amino Acid Metabolism in Cancer. *Br. J. Cancer*, 2020, vol. 122, no. 2, pp. 150–156. DOI: [10.1038/s41416-019-0620-5](https://doi.org/10.1038/s41416-019-0620-5)
15. Waitkus M.S., Diplas B.H., Yan H. Biological Role and Therapeutic Potential of IDH Mutations in Cancer. *Cancer Cell*, 2018, vol. 34, no. 2, pp. 186–195. DOI: [10.1016/j.ccell.2018.04.011](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.04.011)
16. Batchelor T., Louis D.N. *Molecular Pathogenesis of Diffuse Gliomas*. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/molecular-pathogenesis-of-diffuse-gliomas> (accessed: 13 May 2021).
17. Zhao S., Lin Y., Xu W., Jiang W., Zha Z., Wang P., Yu W., Li Z., Gong L., Peng Y., Ding J., Lei Q., Guan K.L., Xiong Y. Glioma-Derived Mutations in IDH1 Dominantly Inhibit IDH1 Catalytic Activity and Induce HIF-1 α . *Science*, 2009, vol. 324, no. 5924, pp. 261–265. DOI: [10.1126/science.1170944](https://doi.org/10.1126/science.1170944)

18. Mereiter S., Balmaña M., Campos D., Gomes J., Reis C.A. Glycosylation in the Era of Cancer-Targeted Therapy: Where Are We Heading? *Cancer Cell*, 2019, vol. 36, no. 1, pp. 6–16. DOI: [10.1016/j.ccell.2019.06.006](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.06.006)
19. Pinho S.S., Reis C.A. Glycosylation in Cancer: Mechanisms and Clinical Implications. *Nat. Rev. Cancer*, 2015, vol. 15, no. 9, pp. 540–555. DOI: [10.1038/nrc3982](https://doi.org/10.1038/nrc3982)
20. Dusoswa S., Verhoeff J., Abels E., Breakefield X., Noske D., Würdinger T., Broekman M., Van Kooyk Y., Garcia-Vallejo J. TMIC-28. Glioblastoma Exploits Cell Surface Glycosylation-Mediated Immune Regulatory Circuits for Immune Escape. *Neuro Oncol.*, 2018, vol. 20, suppl. 6, p. vi262. DOI: [10.1093/neuonc/ny148.1087](https://doi.org/10.1093/neuonc/ny148.1087)
21. Tsuchiya N., Yamanaka R., Yajima N., Homma J., Sano M., Komata T., Ikeda T., Fujimoto I., Takahashi H., Tanaka R., Ikenaka K. Isolation and Characterization of an N-Linked Oligosaccharide That Is Increased in Glioblastoma Tissue and Cell Lines. *Int. J. Oncol.*, 2005, vol. 27, no. 5, pp. 1231–1239.
22. Veillon L., Fakih C., Abou-El-Hassan H., Kobeissy F., Mechref Y. Glycosylation Changes in Brain Cancer. *ACS Chem. Neurosci.*, 2018, vol. 9, no. 1, pp. 51–72. DOI: [10.1021/acschemneuro.7b00271](https://doi.org/10.1021/acschemneuro.7b00271)
23. Linhares P., Carvalho B., Vaz R., Costa B.M. Glioblastoma: Is There Any Blood Biomarker with True Clinical Relevance? *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 16. Art. no. 5809. DOI: [10.3390/ijms21165809](https://doi.org/10.3390/ijms21165809)
24. Qin G., Li X., Chen Z., Liao G., Su Y., Chen Y., Zhang W. Prognostic Value of YKL-40 in Patients with Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol. Neurobiol.*, 2017, vol. 54, no. 5, pp. 3264–3270. DOI: [10.1007/s12035-016-9878-2](https://doi.org/10.1007/s12035-016-9878-2)
25. Diehl F., Schmidt K., Choti M.A., Romans K., Goodman S., Li M., Thornton K., Agrawal N., Sokoll L., Szabo S.A., Kinzler K.W., Vogelstein B., Diaz L.A. Jr. Circulating Mutant DNA to Assess Tumor Dynamics. *Nat. Med.*, 2008, vol. 14, no. 9, pp. 985–990. DOI: [10.1038/nm.1789](https://doi.org/10.1038/nm.1789)
26. Heidrich I., Ačkar L., Mossahebi Mohammadi P., Pantel K. Liquid Biopsies: Potential and Challenges. *Int. J. Cancer*, 2021, vol. 148, no. 3, pp. 528–545. DOI: [10.1002/ijc.33217](https://doi.org/10.1002/ijc.33217)
27. Alix-Panabières C. The Future of Liquid Biopsy. *Nature*, 2020, vol. 579, suppl. 9. DOI: [10.1038/d41586-020-00844-5](https://doi.org/10.1038/d41586-020-00844-5)
28. Liang J., Zhao W., Lu C., Liu D., Li P., Ye X., Zhao Y., Zhang J., Yang D. Next-Generation Sequencing Analysis of ctDNA for the Detection of Glioma and Metastatic Brain Tumors in Adults. *Front. Neurol.*, 2020, vol. 11. Art. no. 544. DOI: [10.3389/fneur.2020.00544](https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00544)
29. Moulriere F., Chandrananda D., Piskorz A.M., Moore E.K., Morris J., Ahlborn L.B., Mair R., Goranova T., Marass F., Heider K., Wan J.C.M., Supernat A., Hudecova I., Gounaris I., Ros S., Jimenez-Linan M., Garcia-Corbacho J., Patel K., Østrup O., Murphy S., Eldridge M.D., Gale D., Stewart G.D., Burge J., Cooper W.N., van der Heijden M.S., Massie C.E., Watts C., Corrie P., Pacey S., Brindle K.M., Baird R.D., Mau-Sørensen M., Parkinson C.A., Smith C.G., Brenton J.D., Rosenfeld N. Enhanced Detection of Circulating Tumor DNA by Fragment Size Analysis. *Sci. Transl. Med.*, 2018, vol. 10, no. 466. DOI: [10.1126/scitranslmed.aat4921](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat4921)
30. Moulriere F., Mair R., Chandrananda D., Marass F., Smith C.G., Su J., Morris J., Watts C., Brindle K.M., Rosenfeld N. Detection of Cell-Free DNA Fragmentation and Copy Number Alterations in Cerebrospinal Fluid from Glioma Patients. *EMBO Mol. Med.*, 2018, vol. 10, no. 12. Art. no. e9323. DOI: [10.15252/emmm.201809323](https://doi.org/10.15252/emmm.201809323)
31. Huang T.Y., Piunti A., Lulla R.R., Qi J., Horbinski C.M., Tomita T., James C.D., Shilatifard A., Saratsis A.M. Detection of Histone H3 Mutations in Cerebrospinal Fluid-Derived Tumor DNA from Children with Diffuse Midline Glioma. *Acta Neuropathol. Commun.*, 2017, vol. 5, no. 1. Art. no. 28. DOI: [10.1186/s40478-017-0436-6](https://doi.org/10.1186/s40478-017-0436-6)
32. Sun J., Li B., Shu C., Ma Q., Wang J. Functions and Clinical Significance of Circular RNAs in Glioma. *Mol. Cancer*, 2020, no. 19. Art. no. 34. DOI: [10.1186/s12943-019-1121-0](https://doi.org/10.1186/s12943-019-1121-0)
33. Rybak-Wolf A., Stottmeister C., Glažar P., Jens M., Pino N., Giusti S., Hanan M., Behm M., Bartok O., Ashwal-Fluss R., Herzog M., Schreyer L., Papavasileiou P., Ivanov A., Öhman M., Refojo D., Kadener S., Rajewsky N. Circular RNAs in the Mammalian Brain Are Highly Abundant, Conserved, and Dynamically Expressed. *Mol. Cell*, 2015, vol. 58, no. 5, pp. 870–885. DOI: [10.1016/j.molcel.2015.03.027](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.03.027)
34. Guarnerio J., Bezzi M., Jeong J.C., Paffenholz S.V., Berry K., Naldini M.M., Lo-Coco F., Tay Y., Beck A.H., Pandolfi P.P. Oncogenic Role of Fusion-circRNAs Derived from Cancer-Associated Chromosomal Translocations. *Cell*, 2016, vol. 165, no. 4, pp. 1055–1056. DOI: [10.1016/j.cell.2016.07.035](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.07.035)
35. Zhu J., Ye J., Zhang L., Xia L., Hu H., Jiang H., Wan Z., Sheng F., Ma Y., Li W., Qian J., Luo C. Differential Expression of Circular RNAs in Glioblastoma Multiforme and Its Correlation with Prognosis. *Transl. Oncol.*, 2017, vol. 10, no. 2, pp. 271–279. DOI: [10.1016/j.tranon.2016.12.006](https://doi.org/10.1016/j.tranon.2016.12.006)
36. Chen A., Zhong L., Ju K., Lu T., Lv J., Cao H. Plasmatic circRNA Predicting the Occurrence of Human Glioblastoma. *Cancer Manag. Res.*, 2020, no. 12, pp. 2917–2923. DOI: [10.2147/CMAR.S248621](https://doi.org/10.2147/CMAR.S248621)

37. Wen G., Zhou T., Gu W. The Potential of Using Blood Circular RNA as Liquid Biopsy Biomarker for Human Diseases. *Protein Cell*, 2020, vol. 12, no. 12, pp. 911–946. DOI: [10.1007/s13238-020-00799-3](https://doi.org/10.1007/s13238-020-00799-3)
38. Osti D., Del Bene M., Rappa G., Santos M., Matafora V., Richichi C., Faletti S., Beznoussenko G.V., Mironov A., Bachi A., Fornasari L., Bongetta D., Gaetani P., DiMeco F., Lorico A., Pelicci G. Clinical Significance of Extracellular Vesicles in Plasma from Glioblastoma Patients. *Clin. Cancer Res.*, 2019, vol. 25, no. 1, pp. 266–276. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-18-1941](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1941)
39. van Niel G., D'Angelo G., Raposo G. Shedding Light on the Cell Biology of Extracellular Vesicles. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2018, vol. 19, no. 4, pp. 213–228. DOI: [10.1038/nrm.2017.125](https://doi.org/10.1038/nrm.2017.125)
40. Minciacci V.R., Spinelli C., Reis-Sobreiro M., Cavallini L., You S., Zandian M., Li X., Mishra R., Chiarugi P., Adam R.M., Posadas E.M., Viglietto G., Freeman M.R., Cocucci E., Bhowmick N.A., Di Vizio D. MYC Mediates Large Oncosome-Induced Fibroblast Reprogramming in Prostate Cancer. *Cancer Res.*, 2017, vol. 77, no. 9, pp. 2306–2317. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-16-2942](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2942)
41. Quezada C., Torres Á., Niechi I., Uribe D., Contreras-Duarte S., Toledo F., San Martín R., Gutiérrez J., Sobrevia L. Role of Extracellular Vesicles in Glioma Progression. *Mol. Aspects Med.*, 2018, no. 60, pp. 38–51. DOI: [10.1016/j.mam.2017.12.003](https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.12.003)
42. Mahmoudi K., Ezrin A., Hadjipanayis C. Small Extracellular Vesicles as Tumor Biomarkers for Glioblastoma. *Mol. Aspects Med.*, 2015, no. 45, pp. 97–102. DOI: [10.1016/j.mam.2015.06.008](https://doi.org/10.1016/j.mam.2015.06.008)
43. Lane R., Simon T., Vintu M., Solkin B., Koch B., Stewart N., Benstead-Hume G., Pearl F.M.G., Critchley G., Stebbing J., Giamas G. Cell-Derived Extracellular Vesicles Can Be Used as a Biomarker Reservoir for Glioblastoma Tumor Subtyping. *Commun. Biol.*, 2019, no. 2. Art. no. 315. DOI: [10.1038/s42003-019-0560-x](https://doi.org/10.1038/s42003-019-0560-x)
44. Mallawaarachy D.M., Hallal S., Russell B., Ly L., Ebrahimkhani S., Wei H., Christopherson R.I., Buckland M.E., Kaufman K.L. Comprehensive Proteome Profiling of Glioblastoma-Derived Extracellular Vesicles Identifies Markers for More Aggressive Disease. *J. Neurooncol.*, 2017, vol. 131, no. 2, pp. 233–244. DOI: [10.1007/s11060-016-2298-3](https://doi.org/10.1007/s11060-016-2298-3)
45. Guo D., Bell E.H., Chakravarti A. Lipid Metabolism Emerges as a Promising Target for Malignant Glioma Therapy. *CNS Oncol.*, 2013, vol. 2, no. 3, pp. 289–299. DOI: [10.2217/cns.13.20](https://doi.org/10.2217/cns.13.20)
46. Ricklefs F., Mineo M., Rooj A.K., Nakano I., Charest A., Weissleder R., Breakefield X.O., Chiocca E.A., Godlewski J., Bronisz A. Extracellular Vesicles from High-Grade Glioma Exchange Diverse Pro-Oncogenic Signals That Maintain Intratumoral Heterogeneity. *Cancer Res.*, 2016, vol. 76, no. 10, pp. 2876–2881. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-15-3432](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-3432)
47. Taïb B., Aboussalah A.M., Moniruzzaman M., Chen S., Haughey N.J., Kim S.F., Ahima R.S. Lipid Accumulation and Oxidation in Glioblastoma Multiforme. *Sci. Rep.*, 2019, vol. 9, no. 1. Art. no. 19593. DOI: [10.1038/s41598-019-55985-z](https://doi.org/10.1038/s41598-019-55985-z)
48. Mulvihill M.M., Nomura D.K. Therapeutic Potential of Monoacylglycerol Lipase Inhibitors. *Life Sci.*, 2013, vol. 92, no. 8-9, pp. 492–497. DOI: [10.1016/j.lfs.2012.10.025](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.10.025)
49. Ricklefs F.L., Maire C.L., Matschke J., Dührsen L., Sauvigny T., Holz M., Kolbe K., Peine S., Herold-Mende C., Carter B., Chiocca E.A., Lawler S.E., Westphal M., Lamszus K. FASN Is a Biomarker Enriched in Malignant Glioma-Derived Extracellular Vesicles. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 6. Art. no. 1931. DOI: [10.3390/ijms21061931](https://doi.org/10.3390/ijms21061931)
50. Mishra S., Yadav T., Rani V. Exploring miRNA Based Approaches in Cancer Diagnostics and Therapeutics. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2016, no. 98, pp. 12–23. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2015.10.003](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.10.003)
51. Ma C., Nguyen H.P.T., Luwor R.B., Stylli S.S., Gogos A., Paradiso L., Kaye A.H., Morokoff A.P. A Comprehensive Meta-Analysis of Circulation miRNAs in Glioma as Potential Diagnostic Biomarker. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 2. Art. no. e0189452. DOI: [10.1371/journal.pone.0189452](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189452)
52. Di Leva G., Garofalo M., Croce C.M. MicroRNAs in Cancer. *Annu. Rev. Pathol.*, 2014, vol. 9, pp. 287–314. DOI: [10.1146/annurev-pathol-012513-104715](https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104715)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z090

*Ol'ga V. Krasnikova** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4425-1819>
*Anastasiya R. Kondrat'eva** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8450-4537>
*Simon Q. Badu** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9514-3810>
*Igor' A. Medyanik** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7519-0959>
*Aleksandr S. Gordetsov** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4767-9108>

*Privolzhsky Research Medical University
(Nizhny Novgorod, Russian Federation)

POTENTIAL DIAGNOSTIC BIOMARKERS OF GLIOMA IN THE LIQUID MEDIA OF THE BODY

Modern diagnosis of various forms of malignant brain tumours (gliomas) is primarily carried out by imaging methods, such as magnetic resonance imaging, electroencephalography, and positron emission tomography; brain biopsy is also used. The disadvantages of these methods are their inaccuracy and invasiveness, which entails certain risks for the patient's health. Therefore, finding more reliable and safe methods for diagnosing gliomas, including their biomarkers in the blood and cerebrospinal fluid, is an urgent task. This review aimed to collect data on potential biomarkers of malignant brain tumours in body fluids, in particular, cerebrospinal fluid and blood, discovered so far and having diagnostic value. The information was searched for in the following databases: UpToDate, eLibrary, PubMed, Medline, and Scopus, as well as in the search engines Google Scholar and Web of Science. Materials from the website of the World Health Organization were also used. The review mainly included articles written over the past 5 years. We found information on such biomarkers as miRNA-15b and miRNA-125b, proline, YKL-40 glycoprotein, circDNA (circular DNA) and circRNA (circular RNA), extracellular vesicles, fatty acids, and fatty acid synthases. The authors conclude that the following biomarkers: YKL-40, circDNA, circRNA, and extracellular vesicles have a large evidence base and can already be used in clinical practice. Other biomarkers require more detailed and extensive studies.

Keywords: *diagnosis of brain cancer, glioma biomarkers, blood, cerebrospinal fluid, liquid biopsy, YKL-40, extracellular nucleic acids, extracellular vesicles.*

Поступила 11.06.2021

Принята 10.11.2021

Received 11 June 2021

Accepted 10 November 2021

Corresponding author: Ol'ga Krasnikova, *address:* ul. Rodionova 190a, Nizhny Novgorod, 603126, Russian Federation; *e-mail:* lala-g@yandex.ru

For citation: Krasnikova O.V., Kondrat'eva A.R., Badu S.Q., Medyanik I.A., Gordetsov A.S. Potential Diagnostic Biomarkers of Glioma in the Liquid Media of the Body (Review). *Journal of Medical and Biological Research*, 2022, vol. 10, no. 1, pp. 52–63. DOI: 10.37482/2687-1491-Z090

УДК [612.17+613.1]:[57.045+574.24](98)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z091

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ НА РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НАСЕЛЕНИЯ АРКТИКИ

О.И. Сергейчик* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8979-0827>

Е.И. Ярославская* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1436-8853>

А.В. Плюснин* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3082-0192>

*Тюменский кардиологический научный центр –
филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук
(г. Тюмень)

Освоение арктических территорий является одним из приоритетных направлений комплексного геополитического и геоэкономического развития Российской Федерации, при этом становятся особенно актуальными вопросы формирования арктической модели здравоохранения и стабилизации демографических процессов, здоровьесбережения, а также увеличения продолжительности жизни коренного и пришлого населения. Арктика представляет собой зону особого стратегического интереса России не только в связи с перспективами освоения природных ресурсов, но и в связи с быстрым изменением глобального климата. Реализация масштабных и конкурентоспособных проектов требует притока трудового контингента, прогнозируется увеличение численности населения арктических поселков. Коренные народы, проживающие на арктических территориях Российской Федерации, относятся к особой группе населения, нуждающейся в государственной поддержке в связи с уязвимостью традиционного образа жизни и исконной среды обитания. В их отношении реализуется государственная политика устойчивого развития. В статье представлен обзор литературы, посвященной анализу особенностей воздействия этиологических неблагоприятных климато-геофизических факторов на патогенез сердечно-сосудистых заболеваний человека в условиях Арктики. Показано, что значительная доля рисков развития сердечно-сосудистых событий на территории Арктики связана как с антропогенным загрязнением окружающей природной среды (поллютанты, накапливающиеся в результате активной хозяйственной деятельности человека), так и с воздействием неблагоприятных климатических условий. Совершенствование технологий арктической медицины с позиции 4П-медицины путем снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, понимание механизмов неблагоприятного влияния природно-климатических и антропогенных факторов позволят значительно повысить качество медицинской помощи и сохранить здоровье коренного и пришлого населения российских территорий Арктики.

Ключевые слова: население Арктики, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, загрязнение окружающей среды, неблагоприятные климатические условия, 4П-медицина.

Ответственный за переписку: Сергейчик Оксана Ивановна, адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; e-mail: oisserg1@yandex.ru

Для цитирования: Сергейчик О.И., Ярославская Е.И., Плюснин А.В. Влияние факторов внешней среды на риск сердечно-сосудистых заболеваний населения Арктики (обзор) // Журн. мед.-биол. исследований. 2022. Т. 10, № 1. С. 64–72. DOI: 10.37482/2687-1491-Z091

Арктические территории Российской Федерации являются крупнейшим источником и стратегическим резервом минеральных и энергетических ресурсов. Они представлены территориями Мурманской области, Ненецкого, Ямало-Ненецкого и Чукотского автономных округов, а также частично Карелии, Республики Коми, Якутии, Архангельской области и Красноярского края. Арктические территории занимают почти 18 % территории Российской Федерации. Реализация масштабных и конкурентоспособных проектов в них требует притока трудового контингента, прогнозируется увеличение численности населения арктических поселков [1].

Коренные народы, проживающие на территории Арктической зоны РФ (АЗРФ), относятся к особой группе населения, нуждающейся в государственной поддержке в связи с уязвимостью традиционного образа жизни и исконной среды обитания. В их отношении реализуется государственная политика устойчивого развития. Коренные малочисленные народы Российской Арктики с многовековым опытом выживания в экстремальных климатических условиях оказались не готовы к меняющимся социально-экономическим условиям современности. Равновесие, в котором они пребывали, находясь в исконной среде обитания и используя традиционные способы хозяйствования, с развитием индустриального общества оказалось нарушенным. Интенсивное освоение месторождений полезных ископаемых ухудшило условия труда и жизни коренных народов, нарушило экологический баланс территорий. Часть земель, использовавшихся под оленьи пастбища, отчуждены под промышленное освоение, нерестилища ценных видов рыб подвергаются загрязнению. Все это ведет к утрате традиционного образа жизни и оказывает крайне неблагоприятное воздействие на здоровье коренных народов АЗРФ.

Согласно федеральным программным и стратегическим документам, приоритетные направления комплексного геополитического и геоэкономического развития арктических тер-

риторий России в части арктической модели здравоохранения и стабилизации демографических процессов связаны с решением задач здоровьесбережения, а также увеличения продолжительности жизни коренного и пришлого населения территорий АЗРФ [2–5]. Переход здравоохранения на инновационно-цифровую платформу [6] позволяет применять различные скрининговые методы для ранней диагностики патологий, в т. ч. сердечно-сосудистых заболеваний [7], проводить профилактические мероприятия и осуществлять консультационную поддержку коренного и пришлого населения на территориях АЗРФ.

Разработка и внедрение высокотехнологичных моделей анализа состояния регуляторных систем организма в процессе адаптации, изучение особенностей воздействия неблагоприятных климато-геофизических и антропогенных факторов, синергизма их влияния на метаболизм (в т. ч. липидный обмен), функцию внешнего дыхания, нервную, эндокринную, иммунную и сердечно-сосудистую системы [8, 9] способствуют расширению адаптационных возможностей человека и возможностей их регуляции в экстремальных условиях высоких широт. Изучение основных механизмов влияния перечисленных неблагоприятных факторов на здоровье человека и применение риск-ориентированного подхода позволяют разрабатывать профилактические мероприятия по снижению дезадаптации и частоты развития сердечно-сосудистых заболеваний [10, 11].

Постановка данных вопросов predetermined научно-технологическим развитием арктической медицины. Существует понятие 4П-медицины, в соответствии с которым траектория развития здравоохранения опирается на четыре принципа: предикцию (прогнозирование), превенцию (профилактику), персонализацию (индивидуализацию) и партиципативность (заинтересованность пациента в лечении). Такой подход учитывает индивидуальные особенности пациента: генетические, эпигенетические, транскриптомные, протеомные, метаболомные и метагеномные, а также

совокупность вариативных фенотипических признаков организма человека, в т. ч. отдельных тканей и клеток [12].

В экстремальных условиях Арктики задача предикции – «медицины будущего» – изучение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний для выявления патологий на самых ранних стадиях и возможности их нивелирования. Определенное значение в решении этой задачи имеет активное внедрение цифровых технологий в систему здравоохранения, направленное на достижение соответствующего качества и доступности медицинской помощи.

Особенно актуальны сегодня исследования, посвященные функционированию и адаптационным возможностям организма человека в экстремальных северных широтах. Одним из маркеров, отражающих степень адаптированности организма к условиям Арктики, является состояние сердечно-сосудистой системы, которая реагирует на них нарушениями региональной гемодинамики и микроциркуляции [13, 14]. Данные эпидемиологических исследований, проведенных в разных регионах Арктики, показывают высокую долю сердечно-сосудистых заболеваний в общей структуре заболеваемости коренного и пришлого населения, начиная с молодого возраста, и значительное сокращение продолжительности их жизни в сравнении с жителями регионов с комфортным климатом [15–17].

Основные группы факторов риска, специфичных для арктических регионов, – природно-климатические и антропогенные [18]. Природно-климатические факторы представляют собой комплекс параметров окружающей среды, основные из которых холод, повышенная электромагнитная активность, радиация, специфичный фотопериодизм (полярная ночь и полярный день), выраженные колебания атмосферного давления [19].

Среди природно-климатических факторов, обуславливающих существенный риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, доминирующим является холод, непосредственно влияющий на теплообмен и рабо-

тоспособность человека на открытом воздухе, особенно в зимний период. В исследовании реакции вегетативной нервной системы на низкую температуру окружающей среды при кратковременном воздействии холода была изучена вариабельность ритма сердца (ВРС) у молодых здоровых людей 18–21 года [20]. Результаты спектрального анализа, частотные показатели ВРС позволили дифференцировать вклад центральных механизмов в изменчивость ритма сердца и кластеризовать реакцию вегетативной нервной системы: при первом варианте реакции вегетативной регуляции ритма сердца на общее охлаждение происходит усиление влияния дыхательных модуляций на ритм сердца и возвращение к исходным показателям после воздействия холода, при втором варианте – выраженная активизация центральных, гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечного ритма с минимальным изменением показателей центральной гемодинамики. Изучение индивидуальной реакции вегетативной нервной системы на холод позволяет уточнить механизмы адаптации человека к воздействию низкой температуры окружающей среды и разработать реабилитационные программы, что является крайне важным для здоровья лиц, чья профессия связана с работой в условиях низких температур.

В работе С.В. Соколова [21] показано влияние биотропности внутрисуточной изменчивости массовой доли кислорода в атмосферном воздухе, атмосферного давления и температуры на частоту обострения ишемической болезни сердца (ИБС) в условиях северных территорий. При анализе временных рядов метеорологических данных с 1996 по 2015 годы, взятых из архива Всероссийского научно-исследовательского института гидрометеорологической информации (г. Обнинск), и частоты случаев ухудшения состояния больных ИБС, зарегистрированных в этот период станцией скорой медицинской помощи, ученым была обнаружена связь внезапного ухудшения состояния больных ИБС с коэффициентом биотропности, индексом патогенности и амплитудой внутри-

суточной изменчивости рассматриваемых биоклиматических показателей.

В работе А.С. Ветошкина и соавторов [22] показано влияние ритма природной освещенности в экстремальных условиях высоких широт с выраженной сезонной асимметрией фотопериодизма на суточные ритмы артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений. Сравнивалось АД у северной группы мужчин, работающих в режиме вахтового труда, больных артериальной гипертензией 1-й или 2-й степени, и сопоставимой по основным клиническим показателям группы сравнения из проживающих в умеренной климатической зоне. При анализе стандартных и хронобиологических показателей суточного профиля АД в различные сезоны года было обнаружено, что в условиях заполярной вахты неблагоприятным фактором для суточного профиля АД является зимний период (полярная ночь), характеризующийся максимальной степенью уплощения суточных ритмов и преобладанием высокочастотных колебаний в их спектре.

Низкое среднегодовое абсолютное содержание влаги в атмосфере Арктики является основной причиной снижения содержания кислорода в артериальной крови населения, что ведет к нарушению диффузии кислорода и углекислого газа через альвеолярно-капиллярную мембрану – формированию гипоксемии. Еще одной группой отечественных исследователей было показано отрицательное влияние полярной гипоксии: повышение сердечного выброса, минутного объема кровообращения и АД, активизация отдела нервной системы с преобладанием его тонуса над парасимпатическим отделом, увеличение в крови концентрации глюкокортикостероидов и катехоламинов [23].

Пристальное внимание ученых сегодня обращено и на антропогенные факторы риска. К ним относится загрязнение окружающей природной среды поллютантами, накапливающимися в результате активной хозяйственной деятельности человека, такими как ртуть и другие тяжелые металлы, полихлорированные

бифенилы, диоксины и др. [24]. Результаты международных исследований по биомониторингу населения свидетельствуют о том, что накопление этих веществ в экосистемах, включая пищевые цепи, представляет большой риск для здоровья как населения Земли в целом [25], так и жителей арктических территорий в частности [26]. Значительная доля рисков развития сердечно-сосудистых событий на территории Арктики связана с антропогенным загрязнением [27, 28]. Антропогенными источниками загрязнения воды и почвенного покрова являются отходы добывающей промышленности, предприятий металлургии, энергетики [29]. Один из основных источников загрязнения территорий Российской Арктики – нефтяные стоки. В последние годы в результате роста мирового спроса на нефть ее разливы происходят все чаще, что оказывает разрушительное воздействие на окружающую среду. Изучение воздействия загрязнений на биологические системы в северных районах Сибири показало бедственное экологическое состояние ландшафта на территории нефтедобывающих предприятий [30].

В обзоре А.А. Дударева и Й.О. Одланда представлены результаты многолетних международных исследований загрязнения стойкими токсичными веществами арктических территорий, приведены данные о динамике уровней этих веществ и эффектах их воздействия на здоровье жителей арктических стран (Канада, Дания (в т. ч. Гренландия, Фарерские острова), США, Исландия, Финляндия, Швеция, Норвегия и Россия). В ходе исследований обнаружены риски, связанные с экспозицией стойких токсичных веществ: нейрорповеденческие, иммунологические, сердечно-сосудистые, репродуктивные, эндокринные, диабетогенные, канцерогенные и др. Показана возрастающая роль воздействия поллютантов в контаминации промысловых рыб и животных, установлено неблагоприятное влияние данных веществ на пищевые цепи [31].

В систематическом обзоре М.М. Салтыковой и соавторов [32] суммированы механизмы,

посредством которых загрязнение атмосферного воздуха стойкими токсичными веществами в совокупности с холодом влияет на сердечно-сосудистую систему: это окислительный стресс, системное воспаление, дисфункция эндотелия сосудов.

Арктика представляет собой зону особого стратегического интереса России не только в связи с перспективами освоения природных ресурсов, но и в связи с быстрым изменением глобального климата, поэтому она и в будущем будет находиться в центре пристального внимания отечественных ученых. Совершен-

ствование технологий снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, понимание механизмов неблагоприятного влияния природно-климатических и антропогенных факторов на организм человека позволят значительно повысить качество медицинской помощи и сохранить здоровье коренного и пришлого населения российских территорий Арктики. Реализация описанных стратегий на территориях АЗРФ поможет обеспечить их устойчивое социально-экономическое развитие.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года: указ Президента Рос. Федерации от 07.05.2018 г. № 204. URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/43027> (дата обращения: 01.02.2021).
2. *Замятина Н.Ю., Пилясов А.Н.* Семь проектов эффективного развития Арктики // Экономика Востока России. 2018. № 2(10). С. 64–81.
3. *Ревич Б.А.* Детерминанты общественного здоровья населения в Российской Арктике и на приарктических территориях // Проблемы прогнозирования. 2017. № 1(160). С. 50–61.
4. *Панин Л.Е.* Фундаментальные проблемы приполярной и арктической медицины // Бюл. Сиб. отд-ния РАМН. 2013. Т. 33, № 6. С. 5–10.
5. *Афтанас Л.И., Воевода М.И., Пузырев В.П., Мельников В.Н.* Арктическая медицина в XXI веке // Здоровье коренного и пришлого населения Чукотского автономного округа: в 2 т. / отв. ред. Ю.П. Никитин; Федер. исслед. центр Ин-т цитологии и генетики Сиб. отд-ния РАН. Новосибирск: Акад. изд-во «Гео», 2018. С. 201–207. DOI: [10.21782/B978-5-6041445-9-6](https://doi.org/10.21782/B978-5-6041445-9-6)
6. *Лясников Н.В., Хамбазаров Ш.Б.* Цифровые технологии в здравоохранении как инновационный вектор в развитии отрасли: телемедицина // Креатив. экономика. 2017. Т. 11, № 11. С. 1231–1240. DOI: [10.18334/ce.11.11.38454](https://doi.org/10.18334/ce.11.11.38454)
7. *Hall A., Mitchell A.R.J., Wood L., Holland C.* Effectiveness of a Single Lead AliveCor Electrocardiogram Application for the Screening of Atrial Fibrillation: A Systematic Review // Medicine (Baltimore). 2020. Vol. 99, № 30. Art. № e21388. DOI: [10.1097/MD.00000000000021388](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021388)
8. *Eugene E.J.* Allostatic Load: Unique Orientation Towards Atherosclerotic Cardiovascular Diseases // Int. J. Health Biol. Sci. 2020. Vol. 3, № 1. P. 01–02. DOI: [10.46682/ijhbs.3.1.1](https://doi.org/10.46682/ijhbs.3.1.1)
9. *Davies K.J.* Adaptive Homeostasis // Mol. Aspects Med. 2016. Vol. 49. P. 1–7. DOI: [10.1016/j.mam.2016.04.007](https://doi.org/10.1016/j.mam.2016.04.007)
10. *Кривощёков С.Г., Белишева Н.К., Николаева Е.И., Вергунов Е.Г., Мартынова А.А., Ельникова О.Е., Пряничников С.В., Ануфриев Г.Н., Балиоз Н.В.* Концепция аллостаза и адаптация человека на Севере // Экология человека. 2016. № 7. С. 17–25. DOI: [10.33396/1728-0869-2016-7-17-25](https://doi.org/10.33396/1728-0869-2016-7-17-25)
11. *Луговая Е.А., Аверьянова И.В.* Оценка коэффициента напряжения адаптационных резервов организма при хроническом воздействии факторов Севера // Анализ риска здоровью. 2020. № 2. С. 101–109. DOI: [10.21668/health.risk/2020.2.11](https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.11)
12. *Линева О.И., Казакова А.В., Казаков В.Ф., Спиридонова Н.В., Шатунова Е.П.* Концепция «4П» – медицины будущего: пути реализации // Кремл. медицина. Клин. вестн. 2020. № 2. С. 43–47. DOI: [10.26269/6hvfq-6n25](https://doi.org/10.26269/6hvfq-6n25)
13. *Ярославская Е.И.* Проблема определения сердечно-сосудистого риска на доклинической стадии // Мед. наука и образование Урала. 2018. Т. 19, № 3(95). С. 180–184.

14. Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Ветрова О.О., Карпов Р.С. Маскированная артериальная гипертензия: распространенность, патофизиологические детерминанты и клиническое значение // Рос. кардиол. журн. 2019. Т. 24, № 9. С. 92–98. DOI: [10.15829/1560-4071-2019-9-92-98](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-92-98)
15. Ревич Б.А., Харьковская Т.Л., Подольная М.А. Динамика смертности и ожидаемой продолжительности жизни населения арктического/приарктического региона России в 1999–2014 годах // Экология человека. 2017. № 9. С. 48–58. DOI: [10.33396/1728-0869-2017-9-48-58](https://doi.org/10.33396/1728-0869-2017-9-48-58)
16. Олесова Л.Д., Семенова Е.И., Кривошапкина З.Н., Ефремова С.Д., Егорова А.Г., Софронова С.И., Яковлева А.И. Питание коренного населения, проживающего в Арктической зоне Якутии // Профилактика. медицина. 2019. Т. 22, № 2. С. 76–81. DOI: [10.17116/profmed20192202176](https://doi.org/10.17116/profmed20192202176)
17. Дударев А.А., Горбанев С.А., Фридман К.Б. Сотрудничество ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» в рамках международных проектов в области гигиены окружающей среды Арктики // Гигиена и санитария. 2017. Т. 96, № 7. С. 601–606. DOI: [10.18821/0016-9900-2017-96-7-601-606](https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-7-601-606)
18. Чащин В.П., Гудков А.Б., Попова О.Н., Одланд Ю.О., Ковшов А.А. Характеристика основных факторов риска нарушений здоровья населения, проживающего на территориях активного природопользования в Арктике // Экология человека. 2014. № 1. С. 3–12.
19. Watts N., Amann M., Arnell N., Ayeb-Karlsson S., Beagley J., Belesova K., Boykoff M., Byass P., Cai W., Campbell-Lendrum D., et al. The 2020 Report of the Lancet Countdown on Health and Climate Change: Responding to Converging Crises // Lancet. 2021. Vol. 397, № 10269. P. 129–170. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32290-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32290-X)
20. Кривоногова Е.В., Дёмин Д.Б., Кривоногова О.В., Поскотнинова Л.В. Варианты реактивности вегетативной регуляции ритма сердца у молодых людей на кратковременное общее воздушное охлаждение // Вестн. урал. мед. акад. науки. 2019. Т. 16, № 2. С. 140–146. DOI: [10.22138/2500-0918-2019-16-2-140-146](https://doi.org/10.22138/2500-0918-2019-16-2-140-146)
21. Соколов С.В. Влияние биотропности внутрисуточной изменчивости весового содержания кислорода в атмосферном воздухе, атмосферного давления и температуры на частоту вызовов скорой помощи по поводу ишемической болезни сердца в условиях Севера (на примере города Сургута) // Междунар. журн. приклад. и фундам. исследований. 2019. № 8. С. 89–94. DOI: [10.17513/mjpf.12831](https://doi.org/10.17513/mjpf.12831)
22. Ветошкин А.С., Шуркевич Н.П., Гапон Л.И., Губин Д.Г., Симонян А.А., Пошинов Ф.А. Роль ритма природной освещенности в формировании десинхронизации в условиях заполярной вахты // Сиб. мед. журн. (Томск). 2019. Т. 34, № 4. С. 91–100. DOI: [10.29001/2073-8552-2019-34-4-91-100](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-91-100)
23. Назибович О.А., Уховский Д.М., Жекалов А.Н., Ткачук Н.А., Аржавкина Л.Г., Богданова Е.Г., Мурзина Е.В., Беликова Т.М. Механизмы гипоксии в Арктической зоне Российской Федерации // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2016. № 2(54). С. 202–205.
24. Moreno-Ríos A.L., Tejeda-Benítez L.P., Bustillo-Lecompte C.F. Sources, Characteristics, Toxicity, and Control of Ultrafine Particles: An Overview // Geosci. Front. 2021. Vol. 13, № 1. Art. № 101147. DOI: [10.1016/j.gsf.2021.101147](https://doi.org/10.1016/j.gsf.2021.101147)
25. Abed Al Ahad M., Sullivan F., Demšar U., Melhem M., Kulu H. The Effect of Air-Pollution and Weather Exposure on Mortality and Hospital Admission and Implications for Further Research: A Systematic Scoping Review // PLoS One. 2020. Vol. 15, № 10. Art. № e0241415. DOI: [10.1371/journal.pone.0241415](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241415)
26. Wong F., Hung H., Dryfhout-Clark H., Aas W., Bohlin-Nizzetto P., Breivik K., Nerentorp M., Brorström Lundén E., Ólafsdóttir K., Sigurðsson Á., Vorkamp K., Bossi R., Skov H., Hakola H., Barresi E., Sverko E., Fellin P., Li H., Vlasenko A., Zapevalov M., Samsonov D., Wilson S. Time Trends of Persistent Organic Pollutants (POPs) and Chemicals of Emerging Arctic Concern (CEAC) in Arctic Air from 25 Years of Monitoring // Sci. Total Environ. 2021. Vol. 775. Art. № 145109. DOI: [10.1016/j.scitotenv.2021.145109](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.145109)
27. Hu X.F., Lowe M., Chan H.M. Mercury Exposure, Cardiovascular Disease, and Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis // Environ. Res. 2021. Vol. 193. Art. № 110538. DOI: [10.1016/j.envres.2020.110538](https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110538)
28. Landrigan P.J., Stegeman J.J., Fleming L.E., Allemand D., Anderson D.M., Backer L.C., Brucker-Davis F., Chevalier N., Corra L., Czerucka D. et al. Human Health and Ocean Pollution // Ann. Glob. Health. 2020. Vol. 86, № 1. DOI: [10.5334/aogh.2831](https://doi.org/10.5334/aogh.2831)
29. Ji X., Abakumov E., Chigray S., Saparova S., Polyakov V., Wang W., Wu D., Li C., Huang Y., Xie X. Response of Carbon and Microbial Properties to Risk Elements Pollution in Arctic Soils // J. Hazard. Mater. 2021. Vol. 408. Art. № 124430. DOI: [10.1016/j.jhazmat.2020.124430](https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.124430)
30. Сваровская Л.И., Яценко И.Г. Воздействие нефтезагрязнений на биологические системы в северных районах Сибири // Электрон. мультидисциплинар. науч. журн. с порталом междунар. науч.-практ. конф. Интернетнаука. 2016. № 5. С. 85–100. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27542081> (дата обращения: 01.02.2021).

31. Дударев А.А., Одланд Й.О. Здоровье человека в связи с загрязнением Арктики – результаты и перспективы международных исследований под эгидой АМАП // Экология человека. 2017. № 9. С. 3–14. DOI: [10.33396/1728-0869-2017-9-3-14](https://doi.org/10.33396/1728-0869-2017-9-3-14)

32. Салтыкова М.М., Бобровицкий И.П., Балакаева А.В. Влияние загрязнения атмосферного воздуха на здоровье населения арктического региона: обзор литературы // Экология человека. 2020. № 4. С. 48–55. DOI: [10.33396/1728-0869-2020-4-48-55](https://doi.org/10.33396/1728-0869-2020-4-48-55)

References

1. *On the National Goals and Strategic Objectives of the Development of the Russian Federation for the Period up to 2024: Decree of the President of the Russian Federation No. 204 Dated 7 May 2018*. Available at: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/43027> (accessed: 1 February 2021) (in Russ.).

2. Zamyatina N.Yu., Pilyasov A.N. Sem' proektov effektivnogo razvitiya Arktiki [Seven Projects of Effective Development of the Arctic Region]. *Ekonomika Vostoka Rossii*, 2018, no. 2, pp. 64–81.

3. Revich B.A. Determinants of Public Health in Arctic and Subarctic Territories of Russia. *Stud. Russ. Econ. Dev.*, 2017, vol. 28, no 1, pp. 39–47. DOI: [10.1134/S1075700717010099](https://doi.org/10.1134/S1075700717010099)

4. Panin L.E. Fundamental'nye problemy pripolyarnoy i arkticheskoy meditsiny [Fundamental Problems of the Circumpolar and the Arctic Medicine]. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN*, 2013, vol. 33, no. 6, pp. 5–10.

5. Aftanas L.I., Voevoda M.I., Puzyrev V.P., Mel'nikov V.N. Arkticheskaya meditsina v XXI veke [Arctic Medicine in the 21st Century]. Nikitin Yu.P. (ed.). *Zdorov'e korennoy i prishlogo naseleniya Chukotskogo avtonomnogo okruga* [Health of the Indigenous and Newcomer Population of Chukotka Autonomous Okrug]. Novosibirsk, 2018, pp. 201–207. DOI: [10.21782/B978-5-6041445-9-6](https://doi.org/10.21782/B978-5-6041445-9-6)

6. Lyasnikov N.V., Khambazarov Sh.B. Tsifrovye tekhnologii v zdavoookhraneni kak innovatsionnyy vektor v razvitiy otrasti: telemeditsina [Digital Technologies in Health Care as an Innovative Direction of Industry Development: Telemedicine]. *Kreativnaya ekonomika*, 2017, vol. 11, no. 11, pp. 1231–1240. DOI: [10.18334/ce.11.11.38454](https://doi.org/10.18334/ce.11.11.38454)

7. Hall A., Mitchell A.R.J., Wood L., Holland C. Effectiveness of a Single Lead AliveCor Electrocardiogram Application for the Screening of Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*, 2020, vol. 99, no. 30. Art. no. e21388. DOI: [10.18334/ce.11.11.38454](https://doi.org/10.18334/ce.11.11.38454)

8. Eugene E.J. Allostatic Load: Unique Orientation Towards Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *Int. J. Health Biol. Sci.*, 2020, vol. 3, no. 1, pp. 01–02. DOI: [10.46682/ijhbs.3.1.1](https://doi.org/10.46682/ijhbs.3.1.1)

9. Davies K.J. Adaptive Homeostasis. *Mol. Aspects Med.*, 2016, vol. 49, pp. 1–7. DOI: [10.1016/j.mam.2016.04.007](https://doi.org/10.1016/j.mam.2016.04.007)

10. Krivoshechekov S.G., Belisheva N.K., Nikolaeva E.I., Vergunov E.G., Martynova A.A., El'nikova O.E., Pryanichnikov S.V., Anufriev G.N., Balioz N.V. Kontsepsiya allostaza i adaptatsiya cheloveka na Severe [The Concept of Allostasis and Human Adaptation in the North]. *Ekologiya cheloveka*, 2016, no. 7, pp. 17–25. DOI: [10.33396/1728-0869-2016-7-17-25](https://doi.org/10.33396/1728-0869-2016-7-17-25)

11. Lugovaya E.A., Aver'yanova I.V. Assessing Tension Coefficient of Body Adaptation Reserves Under Chronic Exposure to Factors Existing in Polar Regions. *Health Risk Anal.*, 2020, no. 2, pp. 101–109. DOI: [10.21668/health.risk/2020.2.11.eng](https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.11.eng)

12. Lineva O.I., Kazakova A.V., Kazakov V.F., Spiridonova N.V., Shatunova E.P. Kontsepsiya "4P" – meditsiny budushchego: puti realizatsii [Conception "4P" – Medicine of the Future: Ways of Implementation]. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskij vestnik*, 2020, no. 2, pp. 43–47. DOI: [10.26269/6hvq-6n25](https://doi.org/10.26269/6hvq-6n25)

13. Yaroslavskaya E.I. Problema opredeleniya serdechno-sosudistogo riska na doklinicheskoy stadii [Cardiovascular Risk Assessment in Asymptomatic Patients]. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*, 2018, vol. 19, no. 3, pp. 180–184.

14. Gel'tser B.I., Kotel'nikov V.N., Vetrova O.O., Karpov R.S. Maskirovannaya arterial'naya gipertenziya: rasprostranennost', patofiziologicheskie determinanty i klinicheskoe znachenie [Masked Arterial Hypertension: Prevalence, Pathophysiological Determinants and Clinical Significance]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*, 2019, vol. 24, no. 9, pp. 92–98. DOI: [10.15829/1560-4071-2019-9-92-98](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-92-98)

15. Revich B.A., Khar'kova T.L., Podol'naya M.A. Dinamika smertnosti i ozhidaemoy prodolzhitel'nosti zhizni naseleniya arkticheskogo/priarkticheskogo regiona Rossii v 1999–2014 godakh [Mortality Dynamics and Life Expectancy of Population of Arctic/Subarctic Region of the Russian Federation in 1999–2014]. *Ekologiya cheloveka*, 2017, no. 9, pp. 48–58. DOI: [10.33396/1728-0869-2017-9-48-58](https://doi.org/10.33396/1728-0869-2017-9-48-58)

16. Olesova L.D., Semenova E.I., Krivoshapkina Z.N., Efremova S.D., Egorova A.G., Sofronova S.I., Yakovleva A.I. Pitaniye korennoy naseleniya, prozhivayushchego v Arkticheskoy zone Yakutii [Nutrition of the Indigenous Population Living in the Arctic Zone of Yakutia]. *Profilakticheskaya meditsina*, 2019, vol. 22, no. 2, pp. 76–81. DOI: [10.17116/profmed20192202176](https://doi.org/10.17116/profmed20192202176)

17. Dudarev A.A., Gorbanev S.A., Fridman K.B. Sotrudnichestvo FBUN “Severo-Zapadnyy nauchnyy tsentr gigieny i obshchestvennogo zdorov’ya” v ramkakh mezhdunarodnykh proektov v oblasti gigieny okruzhayushchey sredy Arktiki [Partnership of the Northwest Public Health Research Center in the International Projects in the Field of Arctic Environmental Health]. *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 7, pp. 601–606. DOI: [10.18821/0016-9900-2017-96-7-601-606](https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-7-601-606)

18. Chashchin V.P., Gudkov A.B., Popova O.N., Odland Yu.O., Kovshov A.A. Kharakteristika osnovnykh faktorov riska narusheniy zdorov’ya naseleniya, prozhivayushchego na territoriyakh aktivnogo prirodopol’zovaniya v Arktike [Description of Main Health Deterioration Risk Factors for Population Living on Territories of Active Natural Management in the Arctic]. *Ekologiya cheloveka*, 2014, no. 1, pp. 3–12.

19. Watts N., Amann M., Arnell N., Ayeb-Karlsson S., Beagley J., Belesova K., Boykoff M., Byass P., Cai W., Campbell-Lendrum D., et al. The 2020 Report of the Lancet Countdown on Health and Climate Change: Responding to Converging Crises. *Lancet*, 2021, vol. 397, no. 10269, pp. 129–170. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32290-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32290-X)

20. Krivonogova E.V., Demin D.B., Krivonogova O.V., Poskotinova L.V. Varianty reaktivnosti vegetativnoy regulyatsii ritma serdtsa u molodykh lyudey na kratkovremennoe obshchee vozdušnoe okhlazhdenie [Variants of Autonomous Nervous Regulation of Heart Rhythm in Young People During Short-Term Whole-Body Cold Air Exposure]. *Vestnik ural’skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*, 2019, vol. 16, no. 2, pp. 140–146. DOI: [10.22138/2500-0918-2019-16-2-140-146](https://doi.org/10.22138/2500-0918-2019-16-2-140-146)

21. Sokolov S.V. Vliyanie biotropnosti vnutrisutochnoy izmenchivosti vesovogo sodержaniya kisloroda v atmosfernom vozdukh, atmosfernogo davleniya i temperatury na chastotu vyzovov skoroy pomoshchi po povodu ishemicheskoy bolezni serdtsa v usloviyakh Severa (na primere goroda Surguta) [Effect of Biotropism on the Diurnal Variability of Oxygen Weight Content in the Air, Atmospheric Pressure and Temperature on the Frequency of Ambulance Calls for Coronary Heart Disease in the North (Exemplified by the City of Surgut)]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental’nykh issledovaniy*, 2019, no. 8, pp. 89–94. DOI: [10.17513/mjpf.12831](https://doi.org/10.17513/mjpf.12831)

22. Vetoshkin A.S., Shurkevich N.P., Gapon L.I., Gubin D.G., Simonyan A.A., Poshinov F.A. Rol’ ritma prirodnoy osveshchennosti v formirovaniy desinkhronoza v usloviyakh zapolyarnoy vakhty [The Role of the Rhythm of Natural Illumination in the Formation of Desynchronization in the Conditions of Rotational Work in the Polar Region]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk)*, 2019, vol. 34, no. 4, pp. 91–100. DOI: [10.29001/2073-8552-2019-34-4-91-100](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-91-100)

23. Nagibovich O.A., Ukhovskiy D.M., Zhekalov A.N., Tkachuk N.A., Arzhavkina L.G., Bogdanova E.G., Murzina E.V., Belikova T.M. Mekhanizmy gipoksii v Arkticheskoy zone Rossiyskoy Federatsii [Mechanisms of Hypoxia in the Arctic Zone of the Russian Federation]. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*, 2016, no. 2, pp. 202–205.

24. Moreno-Ríos A.L., Tejeda-Benítez L.P., Bustillo-Lecompte C.F. Sources, Characteristics, Toxicity, and Control of Ultrafine Particles: An Overview. *Geosci. Front.*, 2021, vol. 13, no. 1. Art. no. 101147. DOI: [10.1016/j.gsf.2021.101147](https://doi.org/10.1016/j.gsf.2021.101147)

25. Abed Al Ahad M., Sullivan F., Demšar U., Melhem M., Kulu H. The Effect of Air-Pollution and Weather Exposure on Mortality and Hospital Admission and Implications for Further Research: A Systematic Scoping Review. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 10. Art. no. e0241415. DOI: [10.1371/journal.pone.0241415](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241415)

26. Wong F., Hung H., Dryfhout-Clark H., Aas W., Bohlin-Nizzetto P., Breivik K., Nerentorp Mastromonaco M., Brorström Lundén E., Olafsdóttir K., Sigurðsson Á., Vorkamp K., Bossi R., Skov H., Hakola H., Barresi E., Sverko E., Fellin P., Li H., Vlasenko A., Zapevalov M., Samsonov D., Wilson S. Time Trends of Persistent Organic Pollutants (POPs) and Chemicals of Emerging Arctic Concern (CEAC) in Arctic Air from 25 Years of Monitoring. *Sci. Total Environ.*, 2021, vol. 775. Art. no. 145109. DOI: [10.1016/j.scitotenv.2021.145109](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.145109)

27. Hu X.F., Lowe M., Chan H.M. Mercury Exposure, Cardiovascular Disease, and Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Environ. Res.*, 2021, vol. 193. Art. no. 110538. DOI: [10.1016/j.envres.2020.110538](https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110538)

28. Landrigan P.J., Stegeman J.J., Fleming L.E., Allemand D., Anderson D.M., Backer L.C., Brucker-Davis F., Chevalier N., Corra L., Czerucka D., et al. Human Health and Ocean Pollution. *Ann. Glob. Health*, 2020, vol. 86, no. 1. Art. no. 151. DOI: [10.5334/aogh.2831](https://doi.org/10.5334/aogh.2831)

29. Ji X., Abakumov E., Chigray S., Saparova S., Polyakov V., Wang W., Wu D., Li C., Huang Y., Xie X. Response of Carbon and Microbial Properties to Risk Elements Pollution in Arctic Soils. *J. Hazard. Mater.*, 2021, vol. 408. Art. no. 124430. DOI: [10.1016/j.jhazmat.2020.124430](https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.124430)

30. Svarovskaya L.I., Yashchenko I.G. Vozdeystvie neftezagryazneniy na biologicheskie sistemy v severnykh rayonakh Sibiri [Impact of Oil Pollution on the Biological Systems in the Northern Regions of Siberia]. *Elektronnyy mul’tidistsiplinarnyy nauchnyy zhurnal s portalom mezhdunarodnykh nauchno-prakticheskikh konferentsiy Internetnauka*, 2016, no. 5, pp. 85–100. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27542081> (accessed: 1 February 2021).

31. Dudarev A.A., Odland Y.O. Zdorov'e cheloveka v svyazi s zagryazneniem Arktiki – rezul'taty i perspektivy mezhdunarodnykh issledovaniy pod egidoy AMAP [Human Health in Connection with Arctic Pollution – Results and Perspectives of International Studies Under the Aegis of AMAP]. *Ekologiya cheloveka*, 2017, no. 9, pp. 3–14. DOI: [10.33396/1728-0869-2017-9-3-14](https://doi.org/10.33396/1728-0869-2017-9-3-14)

32. Saltykova M.M., Bobrovnikskiy I.P., Balakaeva A.V. Vliyanie zagryazneniya atmosfernogo vozdukha na zdorov'e naseleniya arkticheskogo regiona: obzor literatury [Air Pollution and Population Health in the Russian Arctic: A Literature Review]. *Ekologiya cheloveka*, 2020, no. 4, pp. 48–55. DOI: [10.33396/1728-0869-2020-4-48-55](https://doi.org/10.33396/1728-0869-2020-4-48-55)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z091

*Oksana I. Sergeychik** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8979-0827>

*Elena I. Yaroslavskaya** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1436-8853>

*Arkadiy V. Plyusnin** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3082-0192>

*Tyumen Cardiology Research Center, Branch of Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences
(Tyumen, Russian Federation)

IMPACT OF ENVIRONMENTAL FACTORS ON THE RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN THE POPULATION OF THE ARCTIC

Arctic territories are one of the priorities in the comprehensive geopolitical and geoeconomic development of the Russian Federation. In this regard, such issues as a new Arctic healthcare model, stabilization of the demographic processes, health protection, and increasing life expectancy of the indigenous and newcomer population are growing in importance. The Arctic is an area of special strategic interest to Russia not only because of the prospects for natural resource development, but also due to the rapid global climate change. The implementation of large-scale competitive projects requires an influx of labour force, leading to a predictable increase in the population of the Arctic settlements. Indigenous peoples living on the Arctic territories of the Russian Federation comprise a special population group, which needs state support due to the vulnerability of its traditional way of life and its original habitat. The state policy of sustainable development is being implemented with regard to them. This article presents a review of the literature analysing the impact of etiopathogenetic mechanisms of unfavourable climatic and geophysical factors on the human cardiovascular system in the Arctic. It has been shown that a significant proportion of the risks of cardiovascular events in the Arctic is linked to environmental pollution (as a result of active human economic activity) and to adverse climatic conditions. Improving the technologies of Arctic healthcare from the standpoint of 4P medicine (aimed to reduce the risk of cardiovascular disease) and understanding the mechanisms of the adverse effects of natural climatic and anthropogenic factors will significantly enhance the quality of medical care and preserve the health of the indigenous and newcomer population of the Russian Arctic.

Keywords: *population of the Arctic, risk factors of cardiovascular disease, environmental pollution, adverse climatic conditions, 4P medicine.*

Поступила 29.03.2021

Принята 10.11.2021

Received 29 March 2021

Accepted 10 November 2021

Corresponding author: Oksana Sergeychik, address: ul. Mel'nikayte 111, Tyumen, 625026, Russian Federation; e-mail: oissergl@yandex.ru

For citation: Sergeychik O.I., Yaroslavskaya E.I., Plyusnin A.V. Impact of Environmental Factors on the Risk of Cardiovascular Disease in the Population of the Arctic (Review). *Journal of Medical and Biological Research*, 2022, vol. 10, no. 1, pp. 64–72. DOI: 10.37482/2687-1491-Z091

CHANGES IN THE ADRENAL MEDULLA OF MARAL DOES DURING THE YEAR = ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНЫХ ЖЕЛЕЗ САМОК МАРАЛА В ТЕЧЕНИЕ ГОДА

О.Г. Грибанова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9448-9753>

М.В. Горячева* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7139-5332>

О.О. Михеева* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8475-8481>

Н.В. Мотина* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1799-3390>

*Алтайский государственный медицинский университет
(Алтайский край, г. Барнаул)

Описаны особенности гистологического строения и кардиометрические параметры мозгового вещества надпочечных желез небеременных самок марала в течение года. Установлено, что в осенний период синтетическая активность норадреналинпродуцирующих клеток у холостых самок марала наименьшая по отношению к другим сезонам года. Сравнение полученных результатов с литературными данными позволяет выявить половые различия в деятельности железистых клеток мозгового вещества надпочечников маралов, что указывает на различные механизмы регуляции обмена веществ у самцов и самок весной (период активного роста рогов у самцов) и разную степень стрессуемости их организмов осенью (период полового размножения).

Ключевые слова: надпочечники, структура мозгового вещества, марал, адреналин, норадреналин, функциональная активность, сезонные изменения.

Biological characteristics of animals are linked with the dynamics of hormonal activity and allow them to adapt to environmental conditions. The structure of the mammalian adrenal gland varies from species to species. Studying the changes in its structure during the annual cycle in mammals of temperate latitudes allows us to more accurately

determine the mechanisms of adaptation. Due to the production of catecholamines, the adrenal medulla provides stress response. There are data on changes in the activity of adrenal glands when the ambient temperature changes [1]. It should be noted that marals are characterized by broad adaptive reactions. The structure of the adrenal

Ответственный за переписку: Грибанова Ольга Геннадьевна, адрес: 656038, Алтайский край, г. Барнаул, просп. Ленина, д. 40; e-mail: gri-o-g@mail.ru

Для цитирования: Грибанова О.Г., Горячева М.В., Михеева О.О., Мотина Н.В. Changes in the Adrenal Medulla of Maral Does During the Year (Note) = Изменения структуры мозгового вещества надпочечных желез самок марала в течение года (краткое сообщение) // Журн. мед.-биол. исследований. 2022. Т. 10, № 1. С. 73–77. DOI: 10.37482/2687-1491-Z092

glands of maral bucks and pregnant does, as well as the adrenal cortex of non-pregnant does have been described in detail [2]. When it comes to the seasonal aspect and other deer species, only the dynamics of the blood levels of hormones produced by the adrenal cortex has been described [3–5]. In addition, there is literature data on sex-related differences in the structural and functional features of deer adrenal glands [6]. Therefore, the topic of this research is highly relevant. The aim of the paper was to study the tissue structure, as well as the morphometric and karyometric parameters of the adrenal medulla of maral does during different periods of the year.

As the material for the research we used adrenal glands obtained from non-pregnant maral does aged 5–8 years living on the free-range maral farms of the Altai Republic. The glands were taken from animals in January, March, June, and October after a special shooting (one shot to the head) in accordance with Directive 2010/63/EU. Fragments of the middle parts of the adrenal glands were fixed in Carnoy's solution and embedded in paraffin. The histological sections of the glands were made using a microtome and then stained with haematoxylin and eosin [7–9]. The parameters for determining the functional activity of cells were selected on the basis of classical morphometric methods according to G.G. Avtandilov [10]. The thickness of the medulla, the diameter of epinephrine-producing cells (E cells)

and norepinephrine-producing cells (N cells), as well as the volume of their nuclei were determined. The nuclear-cytoplasmic (N:C) ratio of the cells was calculated using the following formula:

$$N:C \text{ ratio} = d_{n \text{ max}}^2 / d_{c \text{ max}}^2$$

where $d_{n \text{ max}}$ is the maximum diameter of the cell nucleus and $d_{c \text{ max}}$ is the maximum diameter of the cytoplasm of the same cell [10].

To calculate the studied parameters, we used a MicroMed microscope with a camera and an adapter with Toup Vien software. We compared the values of the morphometric parameters obtained from animals in winter with spring, in spring with summer, and in summer with autumn (see Table). Statistical analysis of the results of the study was carried out using the software package STATISTICA 10.0 for Windows. The significance of the differences between the groups was determined applying the nonparametric Mann–Whitney U test. The differences were considered significant at $p < 0.05$.

Sections of the adrenal glands of maral does are characterized by the usual structure for most mammals, namely, the cortex is under the connective tissue capsule, the medulla is at the centre of the gland, and the uneven connective tissue layer is located between the cortex and the medulla. There are two distinct types of cells in the medulla: on the periphery, the cells are large, arranged in the form

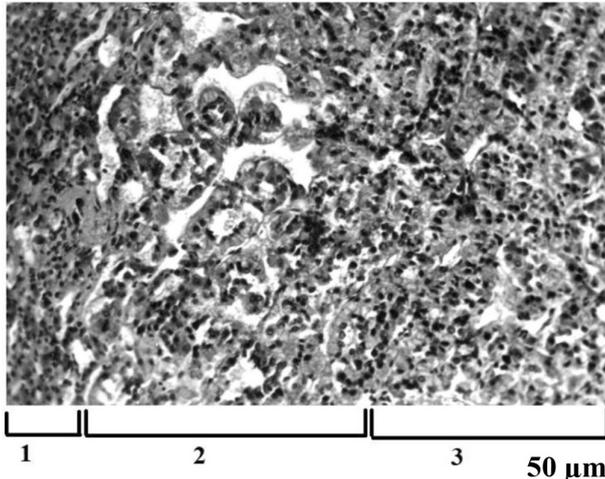
MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE ADRENAL MEDULLA OF NON-PREGNANT MARAL DOES

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНЫХ ЖЕЛЕЗ НЕБЕРЕМЕННЫХ САМОК МАРАЛА

Parameter	Winter	Spring	Summer	Autumn
Absolute thickness, μm	2347.85 \pm 79.99	2456.44 \pm 63.23	2290.58 \pm 54.82**	2019.28 \pm 23.67
Diameter of E cells, μm	14.56 \pm 1.53	13.91 \pm 2.40	15.09 \pm 1.73	13.37 \pm 1.53
Volume of E cell nuclei, μm^3	127.23 \pm 32.08	138.11 \pm 42.23	131.58 \pm 43.43	156.15 \pm 65.21
N:C ratio of E cells	0.185 \pm 0.035	0.022 \pm 0.063	0.176 \pm 0.039	0.248 \pm 0.061
Diameter of N cells, μm	12.93 \pm 1.44	12.46 \pm 1.51	13.21 \pm 1.48*	10.62 \pm 1.04
Volume of N cell nuclei, μm^3	117.87 \pm 33.41	111.92 \pm 28.97	128.28 \pm 28.23	91.46 \pm 23.38
N:C ratio of N cells	0.223 \pm 0.048	0.235 \pm 0.054	0.226 \pm 0.048	0.278 \pm 0.860

Note. The difference from the subsequent group is statistically significant: * – when $p < 0.05$, ** – when $p < 0.01$.

of strands, with their nuclei occupying an eccentric position – these are the E cells; in the central part, the cells are smaller and rather tightly adjacent to each other – these are the N cells (Fig.).



Adrenal gland of a 7-year-old maral during winter, stained with haematoxylin and eosin: 1 – adrenal cortex; 2 – epinephrine-producing cells; 3 – norepinephrine-producing cells

Надпочечная железа 7-летнего марала в зимний период (окраска гематоксилин-эозином): 1 – мозговое вещество; 2 – адреналинпродуцирующие клетки; 3 – норадреналинпродуцирующие клетки

The results of the study of the morphometric parameters are presented in the table.

In winter, the absolute thickness of the medulla in adult non-pregnant maral does is $2347.85 \pm 79.99 \mu\text{m}$, the rows of E cells are not very smooth, but are clearly separated from the N cells. The N cells form dense clusters of polygonal cells; the vascularization is high.

In spring, the thickness of the medulla remains unchanged. The histological pattern on the sections is similar to that in winter; the difference is that the level of vascularization and the lumen of blood vessels decrease. The morphometric parameters under study do not differ significantly from those in the previous season.

The structural organization and the morphometric parameters of the medulla in summer remain the same as in spring.

In autumn, the absolute thickness of the medulla in non-pregnant maral does decreases compared with the summer values. In the central part of the medulla and among the E cells, cortical cells are identified. Blood supply intensity does not change. The size of the E cells and the volume of their nuclei are practically the same as in summer. However, the E cell layer is thinner than that in summer. The diameter of N cells and the volume of their nuclei in autumn are significantly smaller than in summer. The changes revealed in the cytological parameters of N cells indicate a decrease in their synthetic activity in contrast with summer.

The analysis of the changes in the lifestyle of non-pregnant maral does in summer and autumn revealed the following: in summer, their level of motor activity is higher, the animals eat a lot and gain weight. Most likely, muscle activity is provided by the action of norepinephrine (among other factors), epinephrine playing a lesser role in this case. In addition, the changes in the hormone-producing activity of cells can be caused by a stress factor, namely, quite high ambient temperatures in summer compared to those in spring and autumn.

Thus, the lowest synthetic activity of N cells in non-pregnant maral does is observed in autumn, compared to other seasons of the year. At the same time, the morphometric parameters that characterize E cells remain unchanged throughout the year.

Noteworthy, literature data indicate sex-related differences in the morphofunctional activity of the cortex and the medulla, for example, in rats [11]. According to our results, the dynamics of structural changes in the adrenal medulla of maral does and bucks differ. Adult maral bucks show signs of increased activity of E cells in spring and destructive changes in the medulla in autumn [12]. In contrast, no signs of destruction are observed in the medulla of maral does in autumn. The obtained data indicate that the early response to cold described for many species of mammals is not typical of marals, which is expressed in an increase in the activity of the glandular cells of the adrenal glands, including the medulla [13].

Thus, the results obtained demonstrate sex-related differences in the activity of glandular

cells of the adrenal medulla, which indicates different mechanisms of metabolic regulation in bucks and does in spring, when maral bucks' horns grow actively, and different degrees

of stress during the autumn period of sexual reproduction.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Список литературы

1. Алябьев Ф.В., Арбыкин Ю.А., Серебров Т.В., Яушев Т.Р., Вогнерубов Р.Н., Мельникова С.Ю., Воронков С.В., Логвинов С.В. Морфофункциональные изменения внутренних органов и некоторых биохимических показателей в динамике общего переохлаждения организма // Сиб. мед. журн. (Томск). 2014. Т. 29, № 2. С. 71–74.
2. Грибанова О.Г., Овчаренко Н.Д. Сезонные изменения морфометрических показателей коркового вещества надпочечников у самцов и самок марала (*Cervus elaphus sibiricus*) // Морфология. 2020. Т. 157, № 2-3. С. 62.
3. Bubenik G.A., Brown R.D. Seasonal Levels of Cortisol, Triiodothyronine and Thyroxine in Male Axis Deer // Comp. Biochem. Physiol. A Physiol. 1989. Vol. 92, № 4. P. 499–503. DOI: [10.1016/0300-9629\(89\)90356-3](https://doi.org/10.1016/0300-9629(89)90356-3)
4. Nilssen K.J., Bye K., Sundsfjord J.A., Blix A.S. Seasonal Changes in T₃, FT₄, and Cortisol in Free-Ranging Svalbard Reindeer (*Rangifer tarandus platyrhynchus*) // Gen. Comp. Endocrinol. 1985. Vol. 59, № 2. P. 210–213. DOI: [10.1016/0016-6480\(85\)90371-5](https://doi.org/10.1016/0016-6480(85)90371-5)
5. Reyes E., Bubenik G.A., Schams D., Lobos A., Enriquez R. Seasonal Changes of Testicular Parameters in Southern Pudu *Pudu puda* in Relationship to Circannual Variation of Its Reproductive Hormones // Acta Theriol. 1997. Vol. 42, № 1. P. 25–35.
6. Мошкин М.П., Евдокимов Н.Г., Мирошниченко В.А., Позмогова В.П., Большаков В.Н. Изменчивость кортикостероидной функции в популяциях обыкновенной слепушонки (*Ellobius talpinus*) // Успехи соврем. биологии. 1991. Т. 111, № 1. С. 95–100.
7. Гуцин Я.А. Применение дополнительных гистологических методов окраски в доклинических исследованиях // Лаб. животные для науч. исследований. 2019. № 4. С. 7.
8. Zolnikova I.F., Silkin I.I., Popov A.P., Tomitova E.A., Ovcharenko N.D. Muskrat's (*Ondatra zibetica*) Endocrine Regulation Organs as Bioindicators for Evaluation of Ecological Conditions in Baikal Region // Eurasian J. Biosci. 2019. Vol. 13, № 2. P. 707–709.
9. Kiernan J.A. Dyes and Other Colorants in Microtechnique and Biomedical Research // Color. Technol. 2006. Vol. 122, № 1. P. 1–21. DOI: [10.1111/j.1478-4408.2006.00009.x](https://doi.org/10.1111/j.1478-4408.2006.00009.x)
10. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. 382 с.
11. Котельникова С.В., Котельников А.В. Сезонные особенности функционального состояния надпочечников белых крыс разного пола в норме и при воздействии солью кадмия // Вестн. Астрахан. гос. техн. ун-та. 2008. № 3(44). С. 178–181.
12. Овчаренко Н.Д., Грибанова О.Г. Сезонная динамика структурно-функционального состояния надпочечных желез благородного оленя (*Cervus elaphus sibiricus*, Artiodactyla, Cervidae) // Зоол. журн. 2016. Т. 95, № 4. С. 484–489. DOI: [10.7868/S0044513416040115](https://doi.org/10.7868/S0044513416040115)
13. Ленчер О.С. Состояние гормональных и морфологических показателей активности надпочечников при холодной адаптации // Науч. обозрение. Биол. науки. 2016. № 5. С. 5–11.

References

1. Alyab'ev F.V., Arbykin Yu.A., Serebrov T.V., Yaushev T.R., Vognerubov R.N., Mel'nikova S.Yu., Voronkov S.V., Logvinov S.V. Morfofunktsional'nye izmeneniya vnutrennikh organov i nekotorykh biokhimiicheskikh pokazateley v dinamike obshchego pereokhlazhdeniya organizma [The Morphofunctional Changes in Internal Organs and Biochemical Indicators During Whole-Body Hypothermia]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk)*, 2014, vol. 29, no. 2, pp. 71–74.
2. Gribanova O.G., Ovcharenko N.D. Sezonnnye izmeneniya morfometricheskikh pokazateley korkovogo veshchestva nadpochechnikov u samtsov i samok marala (*Cervus elaphus sibiricus*) [Seasonal Changes in the Morphometric Parameters of Adrenal Cortex in Males and Females of the Red Deer (*Cervus elaphus sibiricus*)]. *Morfologiya*, 2020, vol. 157, no. 2-3, p. 62.
3. Bubenik G.A., Brown R.D. Seasonal Levels of Cortisol, Triiodothyronine and Thyroxine in Male Axis Deer. *Comp. Biochem. Physiol. A Physiol.*, 1989, vol. 92, no. 4, pp. 499–503. DOI: [10.1016/0300-9629\(89\)90356-3](https://doi.org/10.1016/0300-9629(89)90356-3)
4. Nilssen K.J., Bye K., Sundsfjord J.A., Blix A.S. Seasonal Changes in T₃, FT₄, and Cortisol in Free-Ranging Svalbard Reindeer (*Rangifer tarandus platyrhynchus*). *Gen. Comp. Endocrinol.*, 1985, vol. 59, no. 2, pp. 210–213. DOI: [10.1016/0016-6480\(85\)90371-5](https://doi.org/10.1016/0016-6480(85)90371-5)
5. Reyes E., Bubenik G.A., Schams D., Lobos A., Enriquez R. Seasonal Changes of Testicular Parameters in Southern Pudu *Pudu puda* in Relationship to Circannual Variation of Its Reproductive Hormones. *Acta Theriol.*, 1997, vol. 42, no. 1, pp. 25–35.

6. Moshkin M.P., Evdokimov N.G., Miroshnichenko V.A., Pozmogova V.P., Bol'shakov V.N. Izmenchivost' kortikosteroidnoy funktsii v populyatsiyakh obyknovennoy slepushonki (*Ellobius talpinus*) [Corticosteroid Function Variability in Mole Vole Populations (*Ellobius talpinus*)]. *Uspekhi sovremennoy biologii*, 1991, vol. 111, no. 1, pp. 95–100.
7. Gushchin Ya.A. Primenenie dopolnitel'nykh gistologicheskikh metodov okraski v doklinicheskikh issledovaniyakh [Additional Histological Methods of Staining in Preclinical Studies]. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy*, 2019, no. 4, p. 7.
8. Zolnikova I.F., Silkin I.I., Popov A.P., Tomitova E.A., Ovcharenko N.D. Muskrat's (*Ondatra zibetica*) Endocrine Regulation Organs as Bioindicators for Evaluation of Ecological Conditions in Baikal Region. *Eurasian J. Biosci.*, 2019, vol. 13, no. 2, pp. 707–709.
9. Kiernan J.A. Dyes and Other Colorants in Microtechnique and Biomedical Research. *Color. Technol.*, 2006, vol. 122, no. 1, pp. 1–21. DOI: [10.1111/j.1478-4408.2006.00009.x](https://doi.org/10.1111/j.1478-4408.2006.00009.x)
10. Avtandilov G.G. *Meditinskaya morfometriya* [Medical Morphometry]. Moscow, 1990. 382 p.
11. Kotel'nikova S.V., Kotel'nikov A.V. Sezonnaya osobennost' funktsional'nogo sostoyaniya nadpochechnikov belykh krysov raznogo pola v norme i pri vozdeystvii sol'yu kadmiya [The Seasonal Features of Functional Condition of Adrenal Glands of White Rats of Both Sexes in the Norm and Under Cadmium Salt Exposure]. *Vestnik Astrakhanskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta*, 2008, no. 3, pp. 178–181.
12. Ovcharenko N.D., Gribanova O.G. Sezonnaya dinamika strukturno-funktsional'nogo sostoyaniya nadpochechnykh zhelez blagorodnogo olenya (*Cervus elaphus sibiricus*, Artiodactyla, Cervidae) [Seasonal Dynamics of the State of Adrenal Glands in Red Deer (*Cervus elaphus sibiricus*, Artiodactyla, Cervidae)]. *Zoologicheskii zhurnal*, 2016, vol. 95, no. 4, pp. 484–489. DOI: [10.7868/S0044513416040115](https://doi.org/10.7868/S0044513416040115)
13. Lencher O.S. Sostoyanie gormonal'nykh i morfologicheskikh pokazateley aktivnosti nadpochechnikov pri kholodovoy adaptatsii [Hormonal and Morphological Parameters of Adrenal Activity During Cold Adaptation]. *Nauchnoe obozrenie. Biologicheskie nauki*, 2016, no. 5, pp. 5–11.

DOI: 10.37482/2687-1491-Z092

Ol'ga G. Gribanova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9448-9753>
Marina V. Goryacheva* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7139-5332>
Ol'ga O. Mikheeva* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8475-8481>
Natal'ya V. Motina* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1799-3390>

*Altai State Medical University
(Barnaul, Altai Krai, Russian Federation)

CHANGES IN THE ADRENAL MEDULLA OF MARAL DOES DURING THE YEAR

This paper dwells on the histological structure and karyometric parameters of the adrenal medulla of non-pregnant maral does throughout the year. It was found that in autumn the synthetic activity of norepinephrine-producing cells in non-pregnant maral does is the lowest in relation to other seasons of the year. Having compared our results with the literature data, we identified sex-related differences in the activity of glandular cells of the adrenal medulla, which indicates different mechanisms of metabolic regulation in bucks and does during spring (period of active horn growth in bucks) and different levels of stress in autumn (period of sexual reproduction).

Keywords: adrenal glands, structure of adrenal medulla, maral, epinephrine, norepinephrine, functional activity, seasonal changes.

Поступила 12.04.2021
Принята 10.11.2021
Received 12 April 2021
Accepted 10 November 2021

Corresponding author: Ol'ga Gribanova, address: prosp. Lenina 40, Barnaul, 656038, Altayskiy kray, Russian Federation; e-mail: gri-o-g@mail.ru

For citation: Gribanova O.G., Goryacheva M.V., Mikheeva O.O., Motina N.V. Changes in the Adrenal Medulla of Maral Does During the Year (Note). *Journal of Medical and Biological Research*, 2022, vol. 10, no. 1, pp. 73–77. DOI: 10.37482/2687-1491-Z092

УДК 612.821.8+617.751

DOI: 10.37482/2687-1491-Z093

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К КОРРЕКЦИИ ЗРИТЕЛЬНОГО ВОСПРИЯТИЯ У ДЕТЕЙ С ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ И СЕНСОМОТОРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А.В. Мамаева* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8755-7618>

С.Н. Шилов* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9132-6652>

Н.А. Лисова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6923-8039>

Н.С. Бедерева* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3688-3389>

О.Л. Беляева* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4037-5731>

*Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева
(г. Красноярск)

Представлена эффективная схема коррекции и развития зрительного восприятия у детей с нарушением интеллекта и сенсомоторных функций, включающая в себя алгоритм проведения процедур транскраниальной микрополяризации и педагогическое воздействие, направленное на развитие зрительного восприятия, зрительной памяти, зрительного анализа и синтеза. Приводится клинический случай из практики, иллюстрирующий возможности данного подхода в рамках взаимодействия «невропатолог–педагог».

Ключевые слова: транскраниальная микрополяризация, нарушение зрения, нарушение интеллекта, сенсомоторная недостаточность, коррекция зрительного восприятия, комплексный подход, коррекционно-педагогическое воздействие.

Контингент детей с выраженной интеллектуальной и сенсомоторной недостаточностью крайне неоднороден как в клиническом, так и в психолого-педагогическом отношении [1–3]. Нарушения зрительного восприятия у данных детей обусловлены целым рядом факторов:

- нарушениями зрения (глазодвигательные нарушения, нарушения рефракции, атрофия зрительного нерва, гипоплазия);
- влиянием патологических тонических рефлексов, которые вызывают глазодвигательные нарушения и трудности фиксации взора;
- нарушением интеллекта.

При коррекции зрительного восприятия у таких детей необходим учет принципа комплексности, предполагающего, с одной стороны, медицинское сопровождение коррекционно-педагогического воздействия, с другой – тесное взаимодействие всех участников коррекционно-образовательного процесса (родителей, педагогов, психолога, дефектолога, логопеда).

Целью данного исследования стала разработка и апробация схемы комплексного взаимодействия «невропатолог–педагог» для коррекции зрительного восприятия у детей с интеллектуальной и сенсомоторной недостаточностью,

Ответственный за переписку: Лисова Надежда Александровна, адрес: 660049, г. Красноярск, ул. Ады Лебедевой, д. 89; e-mail: nadia.krs@yandex.ru

Для цитирования: Мамаева А.В., Шилов С.Н., Лисова Н.А., Бедерева Н.С., Беляева О.Л. Комплексный подход к коррекции зрительного восприятия у детей с интеллектуальной и сенсомоторной недостаточностью (краткое сообщение) // Журн. мед.-биол. исследований. 2022. Т. 10, № 1. С. 78–83. DOI: 10.37482/2687-1491-Z093

включающей процедуры транскраниальной микрополяризации головного мозга (ТКМП) и коррекционно-педагогическое воздействие.

Во время процедуры ТКМП происходит воздействие на структуры головного мозга постоянного тока очень малой силы (менее 1 мА), что сравнимо с электрическими процессами, производимыми самим головным мозгом. Действие электрического тока такой малой величины направленно изменяет функциональное состояние нейронов мозга, тем самым улучшая взаимодействие не только между клетками, но и между отдельными его структурами, что способствует восстановлению регуляции нарушенных функций [4]. Результатом процедур является активизация функциональных резервов головного мозга, уменьшение или исчезновение функциональной незрелости, улучшение

социальной адаптации, повышение интереса к познанию, обучаемости [5, 6].

Известно, что электрическая стимуляция затылочной зоны коры головного мозга вызывает ощущение света, темноты, пятен, т. к. происходит стимуляция первичной проекционной зоны, функцией которой является четкое, детальное зрительное восприятие объектов. При этом решающее значение для интегративной работы зрительной системы имеет качество переработки зрительной информации во вторичных и третичных зонах, отвечающих за распознавание и формирование зрительных образов [7, 8].

В *таблице* приведен базовый алгоритм проведения процедур ТКМП, использованный нами у детей с атрофиями и гипоплазиями зрительных нервов (с соблюдением принципов медицинской этики). ТКМП позволяет воздей-

**АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОЦЕДУР ТКМП ГОЛОВНОГО МОЗГА
У ДЕТЕЙ С ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ И СЕНСОМОТОРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
ALGORITHM FOR tDCS PROCEDURES IN CHILDREN WITH INTELLECTUAL
AND SENSORIMOTOR DEFICIENCY**

Сеанс (время проведения)	Схема расположения электродов	Размер электродов, см ²	Сила тока, мкА	Время стимуляции, мин
1-й	1-я позиция: анод – фронтальный полюс правого (субдоминантного) полушария; катод – ипсилатеральный сосцевидный отросток	3–5	60–80	30
2-й (через 2 дня)	2-я позиция: анод – центр лба, 2 см выше переносицы; катод – правый (субдоминантный) сосцевидный отросток	2–3	80	40
3-й (через 3 дня)	2-я позиция	2–3	60–70	35
4-й (через 5 дней)	2-я позиция	2–3	50–60	30
5-й (через 5 дней)	Модифицированная 3-я позиция: анод – на 2 см выше правого сосцевидного отростка; катод – левый сосцевидный отросток	2–3	60–80	35
6-й (через 5 дней)	Модифицированная 3-я позиция	2–3	60–80	35
7-й (через 7 дней)	3-я позиция: анод – правый (субдоминантный) сосцевидный отросток; катод – левый сосцевидный отросток	2–3	60–80	35

Примечания: 1. Анод и катод должны быть одинакового размера. 2. Зрительные расстройства (наряду с нарушениями слуха) являются теми видами патологии, при которых допустимо использовать одну и ту же локализацию больше 3 раз [4].

ствовать на корковые вторичные и третичные проекционные зоны зрительного анализатора [9]. Алгоритм может меняться в зависимости от специфики патологии и индивидуальных особенностей пациентов.

Параллельно с вышеописанными процедурами ТКМП выполнялись упражнения, направленные на развитие зрительного восприятия, зрительной памяти, зрительного анализа и синтеза. Этот комплекс упражнений может проводить как педагог-дефектолог, так и родитель: работа с предметными изображениями, сюжетными картинками, серией сюжетных картин, пиктографическими изображениями.

Для развития умения узнавать предметные изображения использовались следующие приемы: узнавание предметных изображений через опору на зрительное предвосхищение; узнавание себя и близких на фотографиях; узнавание предметных изображений через соотнесение с реальным предметом при совпадении размера и цвета изображения с размером и цветом предмета; совмещение картинок-половинок, изображающих предметы с разных сторон – спереди и сзади; поиск изображения по названию без опоры на реальный предмет; ориентирование в ряду предметных изображений (количество изображений постепенно увеличивается).

Эффективность описанного выше комплексного взаимодействия «невропатолог–педагог» может быть проиллюстрирована на конкретном примере. Обследуемый – Владислав В., 11 лет. Диагностированы грубые нарушения общей моторики вследствие нарушений опорно-двигательного аппарата (спастический тетрапарез). Отмечены проблемы со зрением: частичная атрофия зрительного нерва, трудности фиксации взора, установочный нистагм, ограничение поля зрения до 48°. Слух – в норме. Интеллект – F72 (тяжелая умственная отсталость). Двигательные, интеллектуальные нарушения, а также нарушения зрения являлись причинами крайне бедного сенсорного опыта ребенка. Он путал цвета и геометрические формы, допускал ошибки в узнавании даже крупных цветных предметных изображений

(например, на изображение коровы на формате А4 говорил «ав-ав»).

По данным электроэнцефалограммы (ЭЭГ) у мальчика были выявлены: низкоамплитудная, полиморфная ритмика; значительно дезорганизованная альфа-активность в виде групп волн с амплитудой до 35 мкВ, частотой 7,8–8,5 Гц, средним индексом, нерегулярная, с преобладанием заостренных волн, наиболее выраженная в центральной и затылочной областях; бета-активность – в виде групп волн со средним индексом, высокой амплитудой (до 45 мкВ), низкой частотой, усилена по лобно-височным отведениям. Заключение по ЭЭГ: биоэлектрическая активность (БЭА) головного мозга по амплитудно-частотным характеристикам с признаками снижения функциональной активности конвексимальной коры; выраженные диффузные изменения БЭА головного мозга по органическому типу.

В начале четвертого года школьного обучения проведен описанный выше курс процедур ТКМП, сочетающийся с коррекционно-педагогической работой по развитию зрительного восприятия. Первые позитивные изменения отмечены родителями после 5-го сеанса: мальчик стал проявлять интерес к мелким предметным изображениям (картинки 50×50 мм), рассматривая их под определенным углом зрения; поля зрения расширились на 20 %; улучшилась фиксация взора.

Через два месяца после начала коррекции достигнуты значительные эффекты в плане развития зрительно-предметного гнозиса:

- улучшилось узнавание крупных предметных изображений, появилась способность различать объекты на мелких предметных и пиктографических изображениях (50×50 мм);
- сформировалось умение ориентироваться в ряду из 3–5 предметных и пиктографических изображений, выкладывать предложения с помощью пиктограмм;
- развилось понимание сюжетных картин и серии сюжетных картинок;
- твердо закрепилось узнавание букв (А, О, И, У, С) и умение читать обратные слоги.

При проведении ЭЭГ через 6 месяцев наблюдались в целом менее выраженные диффузные изменения БЭА головного мозга регуляторного характера на фоне признаков дисфункции лимбико-ретикулярного комплекса на стволово-диэнцефальном уровне. Выявлена значительно дезорганизованная альфа-активность в виде групп волн с амплитудой до 35 мкВ, частотой 8,0–9,5 Гц, наиболее выраженная в теменных и затылочных отведениях. Бета-активность – диффузная, с низким индексом, наиболее выражена над центральными отделами.

Считаем, что изменения, произошедшие в поведении ребенка, связаны с терапевтическим влиянием ТКМП на правое полушарие в виде его инактивации [10]. Данное состояние характеризуется улучшением работы аналитических систем, что проявляется более четким и красочным восприятием окружающего мира. Кроме того, это состояние сопровождается увеличением двигательной активности, усилением мотивации, оживлением поведения. Так-

же снижение влияния коры головного мозга на подкорковые ядра, в частности сенсорные ядра таламуса, приводит к снятию с них тормозных ограничений и облегчает проведение нервного импульса, как следствие – улучшает процессы зрительного восприятия [11, 12].

Таким образом, можно заключить, что эффективность развития зрительного восприятия у детей с выраженной интеллектуальной и сенсомоторной недостаточностью будет значительно выше, если она связана, с одной стороны, с опережающим социальным воздействием взрослого, а с другой – с терапевтическими эффектами применяемой ТКМП, выражающимися в усилении зрительного восприятия окружающего мира. ТКМП может успешно применяться в комплексной коррекции у детей с нарушением зрительных функций, имеющих задержку интеллектуального развития.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Ахадова З.Э., Бутко Г.А. Коррекционно-педагогическая работа по формированию зрительного восприятия у детей раннего возраста с ограниченными возможностями здоровья // Мировые тенденции специального и инклюзивного образования: сб. науч. ст. по материалам Междунар. науч.-практ. конф. 22 января 2020 г. Т. 1. М.: ПАРАДИГМА, 2020. С. 26–33.
2. Memisevic H., Djordjevic M. Visual-Motor Integration in Children with Mild Intellectual Disability: A Meta-Analysis // *Percept. Mot. Skills*. 2018. Vol. 125, № 4. P. 696–717. DOI: [10.1177/0031512518774137](https://doi.org/10.1177/0031512518774137)
3. Critten V., Campbell E., Farran E., Messer D. Visual Perception, Visual-Spatial Cognition and Mathematics: Associations and Predictions in Children with Cerebral Palsy // *Res. Dev. Disabil.* 2018. Vol. 80. P. 180–191. DOI: [10.1016/j.ridd.2018.06.007](https://doi.org/10.1016/j.ridd.2018.06.007)
4. Кожухов А.А., Должич А.В. Роль транскраниальной микрополяризации в лечении детей с амблиопией // *Мед. вестн. Юга России*. 2017. Т. 8, № 2. С. 12–18. DOI: [10.21886/2219-8075-2017-8-2-12-18](https://doi.org/10.21886/2219-8075-2017-8-2-12-18)
5. Костина Е.Ю. Эффективность транскраниальной микрополяризации при лечении неврологической патологии у детей // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2020. Т. 65, № 4. С. 288–289.
6. Князева О.В., Белоусова М.В., Прусаков В.Ф., Зайкова Ф.М. Применение транскраниальной микрополяризации в комплексной реабилитации детей с расстройством экспрессивной речи // *Вестн. соврем. клин. медицины*. 2019. Т. 12, вып. 1. С. 64–69. DOI: [10.20969/VSKM.2019.12\(1\).64-69](https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(1).64-69)
7. Yavari F., Jamil A., Mosayebi Samani M., Vidor L.P., Nitsche M.A. Basic and Functional Effects of Transcranial Electrical Stimulation (tES) – an Introduction // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018. Vol. 85. P. 81–92. DOI: [10.1016/j.neubiorev.2017.06.015](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.06.015)
8. Яценко Е.В. Микрополяризация – эффективный неинвазивный метод нейростимуляции при органических поражениях головного мозга у детей // *Art of Medicine*. 2019. № 2(10). С. 123–127.
9. Hamm L., Chen Z., Li J., Black J., Dai S., Yuan J., Yu M., Thompson B. Interocular Suppression in Children with Deprivation Amblyopia // *Vision Res.* 2017. Vol. 133. P. 112–120. DOI: [10.1016/j.visres.2017.01.004](https://doi.org/10.1016/j.visres.2017.01.004)

10. Должич А.В. Отдаленные результаты применения нового способа лечения амблиопии у детей // Мед. вестн. Башкортостана. 2017. Т. 12, № 2(68). С. 125–128.

11. Зубова К.Ю. Функциональная межполушарная асимметрия и ее влияние на индивидуальные особенности // Научная инициатива в психологии: межвуз. сб. науч. тр. студентов и молодых ученых / под ред. В.П. Гаврилюка. Курск: КГМУ, 2020. С. 107–114.

12. Силькис И.Г. Возможные механизмы взаимозависимого участия базальных ганглиев и мозжечка в функционировании двигательных и сенсорных систем // Интегратив. физиология. 2021. Т. 2, № 2. С. 135–146. DOI: [10.33910/2687-1270-2021-2-2-135-146](https://doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-135-146)

References

1. Akhadova Z.E., Butko G.A. Korrektsionno-pedagogicheskaya rabota po formirovaniyu zritel'nogo vospriyatiya u detey rannego vozrasta s ogranichennymi vozmozhnostyami zdorov'ya [Educational Therapy Aimed to Develop Visual Perception in Young Children with Disabilities]. *Mirovye tendentsii spetsial'nogo i inklyuzivnogo obrazovaniya* [Global Trends in Special and Inclusive Education]. Vol. 1. Moscow, 2020, pp. 26–33.

2. Memisevic H., Djordjevic M. Visual-Motor Integration in Children with Mild Intellectual Disability: A Meta-Analysis. *Percept. Mot. Skills*, 2018, vol. 125, no. 4, pp. 696–717. DOI: [10.1177/0031512518774137](https://doi.org/10.1177/0031512518774137)

3. Critten V., Campbell E., Farran E., Messer D. Visual Perception, Visual-Spatial Cognition and Mathematics: Associations and Predictions in Children with Cerebral Palsy. *Res. Dev. Disabil.*, 2018, vol. 80, pp. 180–191. DOI: [10.1016/j.ridd.2018.06.007](https://doi.org/10.1016/j.ridd.2018.06.007)

4. Kozhuchov A.A., Dolzhich A.V. A Role of Transcranial Direct Current Stimulation in Treatment of Children with Amblyopia. *Med. Her. South Russ.*, 2017, vol. 8, no. 2, pp. 12–18 (in Russ.). DOI: [10.21886/2219-8075-2017-8-2-12-18](https://doi.org/10.21886/2219-8075-2017-8-2-12-18)

5. Kostina E.Yu. Effektivnost' transkraniyal'noy mikropolyarizatsii pri lechenii nevrologicheskoy patologii u detey [Efficiency of Transcranial Direct Current Stimulation in Treating Neurological Pathology in Children]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*, 2020, vol. 65, no. 4, pp. 288–289.

6. Knyazeva O.V., Belousova M.V., Prusakov V.F., Zaykova F.M. Primenenie transkraniyal'noy mikropolyarizatsii v kompleksnoy reabilitatsii detey s rasstroystvom ekspressivnoy rechi [Transcranial Micropolarization Application in Complex Rehabilitation in Children with Expressive Speech Disorder]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*, 2019, vol. 12, no. 1, pp. 64–69. DOI: [10.20969/VSKM.2019.12\(1\).64-69](https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(1).64-69)

7. Yavari F., Jamil A., Mosayebi Samani M., Vidor L.P., Nitsche M.A. Basic and Functional Effects of Transcranial Electrical Stimulation (tES) – an Introduction. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2018, vol. 85, pp. 81–92. DOI: [10.1016/j.neubiorev.2017.06.015](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.06.015)

8. Yatsenko E.V. Mikropolyarizatsiya – effektivnyy neinvazivnyy metod neyrostimulyatsii pri organicheskikh porazheniyakh golovnoy mozga u detey [Direct Current Stimulation Is an Effective Non-Invasive Method of Neurostimulation in Treatment of Children with Organic Brain Disease]. *Art Med.*, 2019, no. 2, pp. 123–127.

9. Hamm L., Chen Z., Li J., Black J., Dai S., Yuan J., Yu M., Thompson B. Interocular Suppression in Children with Deprivation Amblyopia. *Vision Res.*, 2017, vol. 133, pp. 112–120. DOI: [10.1016/j.visres.2017.01.004](https://doi.org/10.1016/j.visres.2017.01.004)

10. Dolzhich A.V. Otdalennyye rezul'taty primeneniya novogo sposoba lecheniya ambliopii u detey [Long-Term Results of the New Method of Treatment of Amblyopia in Children]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*, 2017, vol. 12, no. 2, pp. 125–128.

11. Zubova K.Yu. Funktsional'naya mezhpolusharnaya asimmetriya i ee vliyanie na individual'nye osobennosti [Functional Interhemispheric Asymmetry and Its Influence on Individual Characteristics]. Gavrilyuk V.P. (ed.). *Nauchnaya initsiativa v psikhologii* [Scientific Initiative in Psychology]. Kursk, 2020, pp. 107–114.

12. Silkis I.G. Possible Mechanisms of Interdependent Roles of the Basal Ganglia and Cerebellum in the Functioning of Motor and Sensory Systems. *Integr. Physiol.*, 2021, vol. 2, no. 2, pp. 135–146. DOI: [10.33910/2687-1270-2021-2-2-135-146](https://doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-135-146)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z093

*Anastasiya V. Mamaeva** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8755-7618>
*Sergey N. Shilov** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9132-6652>
*Nadezhda A. Lisova** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6923-8039>
*Natal'ya S. Bedereva** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3688-3389>
*Ol'ga L. Belyaeva** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4037-5731>

*Krasnoyarsk State Pedagogical University named after V.P. Astafyev
(Krasnoyarsk, Russian Federation)

A COMPREHENSIVE APPROACH TO CORRECTING VISUAL PERCEPTION IN CHILDREN WITH INTELLECTUAL AND SENSORIMOTOR DEFICIENCY

This paper presents an effective regimen for correcting and developing visual perception in children with impaired intelligence and sensorimotor functions. The regimen includes an algorithm for transcranial direct current stimulation procedures and teaching intervention aimed to develop visual perception and visual memory, as well as visual analysis and synthesis. In addition, a clinical case from practice is presented, illustrating the possibilities of this approach within the framework of the teacher–neurologist cooperation.

Keywords: *transcranial direct current stimulation, visual impairment, intellectual impairment, sensorimotor deficiency, correction of visual perception, comprehensive approach, educational therapy.*

Поступила 27.10.2021
Принята 18.02.2022
Received 27 October 2021
Accepted 18 February 2022

Corresponding author: Nadezhda Lisova, *address:* ul. Ady Lebedevoy 89, Krasnoyarsk, 660049, Russian Federation; *e-mail:* nadia.krs@yandex.ru

For citation: Mamaeva A.V., Shilov S.N., Lisova N.A., Bedereva N.S., Belyaeva O.L. A Comprehensive Approach to Correcting Visual Perception in Children with Intellectual and Sensorimotor Deficiency (Note). *Journal of Medical and Biological Research*, 2022, vol. 10, no. 1, pp. 78–83. DOI: 10.37482/2687-1491-Z093

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

«Журнал медико-биологических исследований» содержит публикации по основным направлениям научно-исследовательской работы в области физиологии, медико-биологических и медико-профилактических наук.

Общие требования

Тексты представляются в электронном виде. Для этого необходимо зайти на сайт САФУ имени М.В. Ломоносова <https://medbio.narfu.ru>, и, нажав на кнопку «Отправить материал», перейти на редакционно-издательскую платформу, куда можно будет после регистрации загрузить статью и сопроводительные документы. Необходимо указать отрасль науки и специальность (шифр и название), по которым выполнено научное исследование.

Электронный вариант статьи выполняется в текстовом редакторе «Microsoft Word» и сохраняется с расширением *.doc. В имени файла указываются фамилия, инициалы автора.

Параметры страницы

Формат А4. Поля: правое, левое – 25 мм, верхнее, нижнее – 20 мм.

Форматирование основного текста

Абзацный отступ – 10 мм. Межстрочный интервал – полуторный. Порядковые номера страниц проставляются посередине верхнего поля страницы арабскими цифрами.

Шрифт

Times New Roman. Размер кегля (символов) – 14 пт; резюме, аннотации, ключевых слов – 12 пт.

Объем статьи

Максимальный объем статей: 10–15 страниц, обзорных статей – до 20 страниц, кратких сообщений – 4–6 страниц.

Сведения об авторе

Указываются на русском и английском языках фамилия, имя, отчество автора (полностью); ученая степень, звание, должность и место работы (кафедра, институт, университет). Общее количество научных публикаций, в т. ч. отдельно указать количество монографий; рабочий адрес с почтовым индексом; тел./факсы (служебный, домашний, мобильный), e-mail.

ORCID

В сведениях об авторах также необходимо указать международный авторский идентификатор ORCID в формате интерактивной ссылки <https://orcid.org/0000-0000-0000-0000>. Если у автора нет номера ORCID, его необходимо получить, зарегистрировавшись на ресурсе orcid.org. В профиле обязательно должна быть указана минимальная информация: место работы, ученая степень, ученое звание, должность.

Индекс УДК

Располагается отдельной строкой слева перед заглавием статьи. Индекс УДК (универсальная десятичная классификация книг) должен соответствовать заявленной теме, проставляется научной библиотекой.

Заглавие

Помещается перед текстом статьи на русском и английском языках. Используется не более 11 слов.

Резюме	<p>Предоставляется на русском и английском языках (кроме статей в разделах «Научная жизнь» и «Критика и библиография»). Резюме должно быть:</p> <ul style="list-style-type: none"> – информативным (не содержать общих фраз); – оригинальным; – содержательным (отражать основное содержание статьи и результаты исследований); – структурированным (содержать те же разделы, что и статья); – компактным (укладываться в объем от 200 до 250 слов).
Аннотация	<p>Авторы статей в разделах «Научная жизнь» и «Критика и библиография» предоставляют аннотацию (объем 50–100 слов).</p>
Ключевые слова	<p>После резюме (аннотации) указывается до 6–8 ключевых слов (словосочетаний), несущих в тексте основную смысловую нагрузку.</p>
Примечания и комментарии	<p>Примечания, комментарии, ссылки на сайты (если это не книга, сборник, нормативный документ, статья и т. п. в электронном виде) даются в виде подстрочных сносок (внизу страницы). Маркер сноски – арабская цифра (нумерация сквозная).</p>
Библиографические ссылки	<p>Библиографические ссылки на использованную литературу оформляются в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.5–2008 (п. 7 «Затекстовая библиографическая ссылка»).</p> <p>– Подпункт 7.4.1 – ссылка на текст.</p> <p><i>Например</i>, в тексте: Общий список справочников по терминологии, охватывающий время не позднее середины XX века, дает работа библиографа И.М. Кауфмана [59];</p> <p>в списке литературы: 59. <i>Кауфман И.М.</i> Терминологические словари: библиография. М., 1961.</p> <p>– Подпункт 7.4.2 – ссылка на фрагмент текста.</p> <p><i>Например</i>, в тексте: [10, с. 81], [10, с. 106] и т. д.;</p> <p>в списке литературы: 10. <i>Бердяев Н.А.</i> Смысл истории. М., 1990. 175 с.</p>
Рисунки, схемы, диаграммы	<p>Принимается не более 4 рисунков (черно-белых). Рисунки, схемы, диаграммы приводятся в тексте статьи и предоставляются отдельным файлом. Схемы выполняются с использованием штриховой заливки. Электронную версию рисунка следует сохранять в форматах *.tiff, *.tif (Grayscale – Оттенки серого, 300 dpi). Иллюстрации должны быть четкими. В тексте статьи следует дать ссылку на конкретный рисунок, например (<i>рис. 2</i>). На рисунках должно быть минимальное количество слов и обозначений. Под рисунком необходимо разместить порядковый номер, подпись и объяснение значений всех кривых, цифр, букв и прочих условных обозначений.</p>

Таблицы

Таблиц должно быть не более 3. Каждую таблицу следует снабжать порядковым номером и заголовком. Все графы в таблицах должны также иметь тематические заголовки. Сокращение слов допускается только в соответствии с требованиями ГОСТ 7.0.12–2011 (касается русских слов), 7.11–2004 (касается слов на иностранных европейских языках). Таблицы должны быть предоставлены в текстовом редакторе «Microsoft Word» и пронумерованы по порядку. Одновременное использование таблиц и графиков (рисунков) для изложения одних и тех же результатов не допускается. Размерность всех физических величин следует указывать в системе единиц СИ.

Формулы

Математические и физические формулы (только формулы!) выполняются в редакторе «MS Equation 3.0». Переменные в тексте набираются в обычном текстовом режиме.

- Решение о публикации статьи принимается редколлегией журнала. Электронные варианты отредактированного текста авторам не высылаются, присланные материалы не возвращаются.
- Все статьи отправляются на независимую экспертизу и публикуются только в случае положительной рецензии. Редакция оставляет за собой право производить необходимые уточнения и сокращения.
- Статьи публикуются на бесплатной основе.
- Для отправки статьи воспользуйтесь кнопкой «Отправить материал» на сайте Северного (Арктического) федерального университета имени М.В. Ломоносова <https://medbio.narfu.ru>
Тел.: (8182) 21-61-21; e-mail: vestnik@narfu.ru; vestnik_med@narfu.ru.
- Редакция принимает предварительные заявки на приобретение номеров журнала.

На электронную версию журнала можно подписаться через каталоги:

«Урал-Пресс» http://www.ural-press.ru/catalog/97266/8652104/?sphrase_id=328738

«Пресса по подписке» https://www.akc.ru/itm/z_hurnal-mediko-biologic_heskih-issledovaniy/

Свободная цена.