

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 11, № 2
2023

СОДЕРЖАНИЕ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

- Сагиров А.Ф.** Гемодинамическая асимметрия и альфа-асимметрия полушарий головного мозга человека при различных положениях тела..... 133
- Кунавин М.А., Фаркова А.А., Черкасова А.С., Чуб И.С., Борейко А.П.** Влияние осложненных родов на развитие высших психических функций детей 7-8 лет (на примере первоклассников г. Архангельска)..... 142
- Бушманова Е.А., Логинова Т.П., Людинина А.Ю.** Влияние пищевого термогенеза низкокалорийной углеводной нагрузки на энерготраты покоя..... 153
- Лебедева Е.И., Бабенко А.С., Щастный А.Т.** Уровень мРНК гена *Nos2* как маркер фиброгенеза печени крыс, индуцированного тиацетамидом..... 162
- Гешавец Н.П., Пашинская К.О., Добродеева Л.К.** Цитокиновые реакции при дислиппротеинемиях у взрослых жителей Европейского Севера России в зависимости от индекса массы тела..... 174
- Продиус П.А., Баженов А.Е., Берстнева М.Д.** Асимметрия мозгового кровообращения в бассейне внутренних сонных артерий у студентов при кратковременной умственной нагрузке: связь с эффективностью контроля поведения..... 184
- Наймушина А.Г., Литовченко О.Г., Кошкарлова Н.И., Беккер Н.Р.** Функциональные показатели качества жизни студентов г. Тюмени..... 197

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 биологических, медико-биологических наук, клинической и профилактической медицины.

Адрес редакции:
163002, г. Архангельск,
наб. Северной Двины, д. 17, ауд. 1336
Тел.: +7(8182) 21-61-21
E-mail: vestnik@narfu.ru;
vestnik.med@narfu.ru

Выход в свет 17.05.2023.
Бумага писчая. Формат 84×108 1/16.
Усл. печ. л. 12,81. Уч.-изд. л. 10,35.
Тираж 250 экз. Заказ № 8310.

Адрес типографии:
Издательский дом
имени В.Н. Булатова САФУ
163060, г. Архангельск, ул. Урицкого, д. 56

Свободная цена

© САФУ имени М.В. Ломоносова, 2023

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Павлова А.З., Калёкин Р.А., Джувалыков П.Г., Волкова А.А., Павлов А.Л. Нейротоксическое действие этанола и других психоактивных веществ как общепатологическое основание токсической энцефалопатии..... 207

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Попова Ю.А., Химова Е.С., Елисеев П.И., Колодкина О.Ф., Неминуший А.А., Мамина Г.И., Гаджизаде С.М., Марьяндышев А.О. Роль биомаркеров мочи в диагностике туберкулеза легких (обзор)..... 217

Носков С.Н., Бузинов Р.В., Сюрин С.А., Еремин Г.Б., Карелин А.О., Гудков А.Б., Попова О.Н., Никанов А.Н. Современные представления о влиянии земной и космической погоды на здоровье человека (обзор)..... 232

К сведению авторов..... 248

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. Ugryumova (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. 11, no. 2
2023

CONTENTS

BIOLOGICAL SCIENCES

- Sagirov A.F.** Haemodynamic Asymmetry and Alpha Asymmetry of Human Brain Hemispheres in Different Body Positions..... 133
- Kunavin M.A., Farkova A.A., Cherkasova A.S., Chub I.S., Boreyko A.P.** Effect of Complicated Delivery on the Development of Higher Mental Functions in Children Aged 7–8 Years (Exemplified by First-Formers Living in Arkhangelsk)..... 142
- Bushmanova E.A., Loginova T.P., Lyudinina A.Yu.** Thermic Effect of Low-Calorie Carbohydrate Intake on Resting Energy Expenditure..... 153
- Lebedeva E.I., Babenka A.S., Shchastniy A.T.** *Nos2* mRNA as a Marker of Thioacetamide-Induced Liver Fibrogenesis in Rats..... 162
- Geshavets N.P., Pashinskaya K.O., Dobrodeeva L.K.** Cytokine Response in Dyslipoproteinemia in Adults Living in the European North of Russia Depending on Their Body Mass Index..... 174
- Prodius P.A., Bazhenov A.E., Berstneva M.D.** Asymmetry of Cerebral Circulation in the Internal Carotid Arteries in Students Under Short-Term Mental Load: Relationship with the Efficiency of Behaviour Control..... 184
- Naymushina A.G., Litovchenko O.G., Koshkarova N.I., Bekker N.R.** Functional Indicators of the Quality of Life of Students in the City of Tyumen..... 197

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 biological and medical and biological sciences, as well as clinical and preventive medicine.

Editorial office address:

nab. Severnoy Dviny 17, room 1336,
Arkhangelsk, 163002

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

E-mail: vestnik@narfu.ru;
vestnik.med@narfu.ru

Publication date 17.05.2023.

Writing paper. Format 84x108 ¹/₁₆.

Conv. printer's sh. 12.81.

Acad. publ. sh. 10.35.

Circulation 250 copies. Order no. 8310.

Printer's address:

NArFU Publishing House named after V.N. Bulatov
ul. Uritskogo 56, Arkhangelsk, 163060

Free price

© NArFU named after M.V. Lomonosov, 2023

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

Pavlova A.Z., Kalekin R.A., Dzhuvalyakov P.G., Volkova A.A., Pavlov A.L. Neurotoxic Effect of Ethanol and Other Psychoactive Substances as a General Pathological Basis of Toxic Encephalopathy... 207

REVIEW ARTICLES

Popova Yu.A., Khimova E.S., Eliseev P.I., Kolodkina O.F., Neminushchiy A.A., Maminova G.I., Gadzhizade S.M., Maryandyshv A.O. The Role of Urine Biomarkers in Diagnosing Pulmonary Tuberculosis (Review)..... 217

Noskov S.N., Buzinov R.V., Syurin S.A., Eremin G.B., Karelin A.O., Gudkov A.B., Popova O.N., Nikanov A.N. Current Views on the Impact of Terrestrial and Space Weather on Human Health (Review)..... 232

Information for Authors..... 248

ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ АСИММЕТРИЯ И АЛЬФА-АСИММЕТРИЯ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЯХ ТЕЛА

А.Ф. Сагиров* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4924-3487>

*Институт экспериментальной медицины
(Санкт-Петербург)

Межполушарная асимметрия интенсивно изучается психо- и нейрофизиологией с преимущественным применением электроэнцефалографии и функциональной магнитно-резонансной томографии. Однако имеется мало данных о характере биоэлектрической и гемодинамической асимметрии головного мозга человека при постуральных воздействиях на организм. В описываемом пилотном исследовании предложена сочетанная методика одновременной регистрации гемодинамической и биоэлектрической асимметрии головного мозга в разных положениях. **Целью** исследования являлось сравнение между собой коэффициентов асимметрии в разных положениях тела и определение областей коры головного мозга, наиболее активно изменяющих свою гемодинамику и мощность альфа-ритма в ответ на смену положения. **Материалы и методы.** В исследовании приняло участие 12 здоровых добровольцев, равномерно разделенных по полу, в возрасте 20–25 лет (средний возраст – $21,4 \pm 1,5$ лет). Гемодинамическая и биоэлектрическая активность мозга оценивалась методами реоэнцефалографии и электроэнцефалографии соответственно. Регистрировались реографический индекс и спектральная мощность альфа-ритма в трех положениях (сидя, лежа на спине и при наклоне вниз головой на 45°), после чего высчитывались коэффициенты гемодинамической асимметрии (K_{hda}) и альфа-асимметрии (K_{aa}). **Результаты.** Статистический анализ изменений K_{hda} показал отсутствие межполовых различий и значимой разницы данного показателя в трех положениях, что можно объяснить непосредственным влиянием барорефлекса и цереброваскулярной ауторегуляции. При статистическом сравнении K_{aa} электроэнцефалографических сигналов всех электродных отведений между собой и в каждом из положений выяснилось, что K_{aa} в парах P3/P4, T5/T6 и F3/F4 имел значимые изменения в мужской части выборки. Это может указывать на вовлеченность в информационную обработку постуральных воздействий задней теменной коры обоих полушарий и левой теменно-височной области, ответственных за восприятие положения тела в пространстве, а также дорсолатеральной префронтальной коры, участвующей в регуляции тонуса мышц тела для коррекции осанки.

Ключевые слова: межполушарная асимметрия, электроэнцефалограмма, альфа-ритм головного мозга, реоэнцефалограмма, гемодинамика головного мозга, постуральные нагрузки, задняя теменная кора, дорсолатеральная префронтальная кора.

Ответственный за переписку: Сагиров Арлан Фаритович, адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: arlansagirov@gmail.com

Для цитирования: Сагиров А.Ф. Гемодинамическая асимметрия и альфа-асимметрия полушарий головного мозга человека при различных положениях тела // Журн. мед.-биол. исследований. 2023. Т. 11, № 2. С. 133–141. DOI: 10.37482/2687-1491-Z135

Межполушарная асимметрия – давно изучаемый нейробиологический феномен, заключающийся в функционально-когнитивной разности левого и правого полушарий головного мозга. Множество нейрофизиологических и неврологических исследований, начиная с пионерских работ Брока и Вернике и заканчивая современными [1–5], выделяют доминантную половину мозга, в большинстве случаев левую с присущей ей когнитивной специализацией в речевом процессе, решении задач, логических интерпретациях и конкретном мышлении, и субдоминантную половину, чаще всего правую, которая ответственна за целостный взгляд в зрительно-пространственных задачах, например в решении головоломок и восприятии геометрических фигур.

Асимметрия головного мозга уже в течение десятилетий изучается нейрофизиологами, психофизиологами и психопатологами электрофизиологическими методами. Часто исследования асимметрии мозговых биопотенциалов заключаются в регистрации мощности альфа-ритма в лобных и теменных областях и нахождении ее межполушарной разности. Альфа-ритм считается ритмом спокойного бодрствования и обратно коррелирует с активностью мозга при умственном напряжении [6, 7]. Применительно к мозговой асимметрии преобладание альфа-активности в правом полушарии свидетельствует о доминантном левом и, наоборот, относительно широкая распространенность альфа-ритма в левом мозге, по сравнению с правым, говорит о правополушарном доминировании. Чтобы выявить степень индивидуальных различий между левым и правым полушариями, используются различные формулы вычисления асимметрии по мощности альфа-ритма – например, рассчитывается коэффициент латерализации (межполушарной асимметрии). Как правило, расчеты основаны на определении разности мощностей альфа-волн в правой и левой сторонах мозга.

В данной работе предлагается сочетать электроэнцефалографию (ЭЭГ) и реоэнцефа-

лографию (РЭГ) для одновременной регистрации гемодинамического и биоэлектрического профиля головного мозга, его асимметрии. Было решено использовать различные положения человеческого тела в качестве внешних условий для оценки возможных изменений асимметрии и их отличий в отношении гемодинамической и биоэлектрической активности. Учитывая, что литературные данные по сравнению асимметрий ЭЭГ- и РЭГ-сигналов головного мозга отсутствуют, настоящая работа играет роль пилотного исследования, где определяется диагностический потенциал такой комбинированной методики. В конечном итоге внесение большей ясности во взаимосвязь мозговой гемодинамической и биоэлектрической активностей и их асимметрий может послужить основой для усовершенствования медико-диагностических процедур, связанных с лечением психоневрологических заболеваний.

Чтобы подробнее исследовать особенности функциональной асимметрии головного мозга, целью настоящего исследования стало сравнение динамики коэффициентов асимметрии при перемене положений тела и определение наиболее реактивных областей коры головного мозга, изменяющих свою гемодинамику и мощность биопотенциалов в ответ на смену положения.

Материалы и методы. В исследовании принимало участие по 6 добровольцев мужского и женского пола в возрасте 20–25 лет (средний возраст – $21,4 \pm 1,5$ лет) без каких-либо медицинских, психических или неврологических заболеваний по данным опроса и внешнего осмотра. Все добровольцы, участвующие в данном исследовании, ознакомились с его содержанием и дали письменное согласие.

Регистрация параметров биоэлектрической активности и мозгового кровообращения у испытуемых проводилась в трех положениях: сидя, лежа на спине и при антиортостатическом наклоне (вниз головой на 45°). Одновременная запись ЭЭГ и РЭГ занимала 5 мин в каждом из трех положений в условиях спокойного бодрствования с закрытыми глазами.

В данной экспериментальной работе использовались механургический поворотный стол и приборы для регистрации ЭЭГ и РЭГ, а также тонометр для мониторинга артериального давления и частоты сердечных сокращений. На поворотном столе с фиксацией нижних конечностей обеспечивались два положения испытуемого: горизонтальное и антиортостатическое (вниз головой на 45°). Для регистрации биоэлектрической активности применялся многоканальный топографический электроэнцефалограф Mitsar (Санкт-Петербург). Запись осуществлялась с униполярного отведения, использовались 16 гелевых электродов из хлорида серебра, наложенных на кожу головы в соответствии с Международной системой 10–20, референтные электроды были прикреплены к мочкам ушей. Скорость ЭЭГ-записи составила 30 мм/с, чувствительность – 100 мкВ/см, применялись фильтр высоких частот – 1,0 с (0,16 Гц), фильтр низких частот – 50 Гц и режекторный фильтр – от 45 до 55 Гц. Анализ полученных ЭЭГ осуществлялся с помощью программного пакета WinEEG. Реоэнцефалографическое оборудование представляло собой 4-канальный 3-полосный частотный реоэнцефалограф «Диамант-Р» (Санкт-Петербург) с собственным программным обеспечением. РЭГ регистрировалась с фронто-мастоидальных и окципито-фронтальных отведений со скоростью 25 мм/с. Полученные записи ЭЭГ и РЭГ прошли визуальную и автоматическую коррекцию артефактов.

Для анализа ЭЭГ использовались симметричные пары медиальных (ближе к средней линии) и латеральных отведений. Медиальную парную группу отведений составили: F3/F4 (лобно-теменные области), C3/C4 (центрально-теменные области) и P3/P4 (теменно-затылочные области). Латеральная группа парных отведений состояла из: F7/F8 (лобно-височные области), T3/T4 (височные области) и T5/T6 (височно-затылочные области). Для оценки половых различий биоэлектрической и гемодинамической асимметрий выборка была разделена по полу.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Prism 9. Использовались параметры описательной статистики – среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (σ). Нормальность распределения оценивалась по критериям Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Для анализа различий при изменении значений гемодинамической асимметрии был использован парный t -критерий Стьюдента, а для оценки межполовых различий в каждом из положений – непарный t -критерий Стьюдента. В обоих случаях уровень критической значимости был выбран $p < 0,05$. Статистическая разница в изменениях альфа-асимметрии между тремя положениями вычислялась с помощью одностороннего метода ANOVA ($p < 0,05$).

Результаты. После визуальной и автоматической обработки из РЭГ- и ЭЭГ-записей были удалены артефакты. Далее из записей, произведенных в каждом положении тела, было взято по три 30-секундных неперекрывающихся отрезка. Отрезки записей РЭГ выбирались так, чтобы они совпадали по времени с полученными ранее отрезками записей ЭЭГ. Для нахождения и анализа коэффициентов асимметрии использовались реографический индекс (РИ) и спектральная мощность альфа-ритма.

Расчет коэффициентов асимметрии альфа-ритма (%) производился с помощью известной формулы [8, 9]:

$$K_{aa} = 100 \cdot (R - L) / (L + R),$$

где R, L – спектральная мощность альфа-ритма ЭЭГ-сигнала, записанного с электрода правого и левого полушария соответственно.

Нахождение коэффициентов гемодинамической асимметрии (%) осуществлялось по аналогичной формуле:

$$K_{hda} = 100 \cdot (R - L) / (L + R),$$

где R, L – РИ в правом и левом полушарии соответственно.

Коэффициенты асимметрии, полученные из трех 30-секундных отрезков записей РЭГ и ЭЭГ, усреднялись для каждого положения испытуемого. В зависимости от того, какие значения принимали средние K_{hda} и K_{aa} (положи-

тельные или отрицательные), делался вывод о гемодинамическом и биоэлектрическом преобладании правого или левого полушария.

В первую очередь необходимо отметить различия биоэлектрической асимметрии по альфа-ритму между полами. При оценке межполушарной асимметрии в положении сидя (рис. 1) видно, что у мужской части выборки наблюдается более выраженный сдвиг K_{aa} вправо и более широкий разброс его значений в теменно- и височно-затылочных областях коры полушарий мозга – под парами отведений P3/P4 ($44,8 \pm 35,7\%$) и T5/T6 ($30,3 \pm 22,4\%$) – по сравнению с женской половиной ($6,9 \pm 27,2\%$ и $8,3 \pm 10,8\%$ соответственно).

Биоэлектрическая асимметрия альфа-ритма у всех испытуемых в большинстве регистрируемых областей головного мозга не превышала диапазон средних значений – от $-12,5 \pm 10,8\%$ до $8,5 \pm 16,9\%$. У мужчин в теменно-затылочных

(P3/P4) и височно-затылочных (T5/T6) областях она имела выраженный правополушарный характер и мало изменялась при последующих сменах положения тела, кроме увеличения разброса своих значений (рис. 2). Постуральные нагрузки не оказали значительного влияния и на показатели женской части выборки.

Рассчитываемые показатели для всех групп, полученных при делении по полу и по положениям тела для каждого из двух РЭГ-отведений и всех симметричных пар ЭЭГ-отведений, имели нормальное распределение.

Статистический анализ изменений коэффициентов гемодинамической асимметрии в выборке испытуемых под действием постуральных нагрузок показал отсутствие значимых различий между всеми тремя положениями, а также между мужскими и женскими группами в данных положениях. При сравнении асимметрии между фронто-мастоидальными

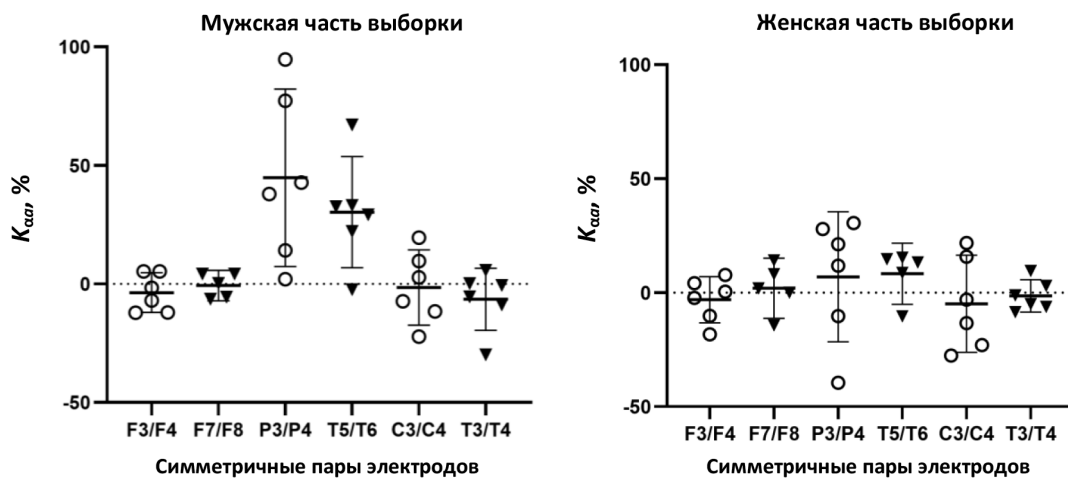


Рис. 1. Межполовые различия коэффициента альфа-асимметрии (K_{aa}) в симметричных парах отведений у лиц 20–25 лет в положении сидя. Каждая точка на графике обозначает значение K_{aa} каждого испытуемого в определенной паре отведений. Отрезком с чертой посередине показаны доверительный интервал и среднее значение. Пустые кружки относятся к значениям K_{aa} пар отведений, расположенных ближе к средней линии головы, а черные треугольники обозначают значения K_{aa} пар отведений, расположенных сбоку от нее

Fig. 1. Sex differences in alpha asymmetry coefficient (K_{aa}) of symmetrical lead pairs in 20–25-year-old subjects during sitting position. Each dot on the graph represents K_{aa} of one subject in a certain lead pair. The segment with a line in the middle shows the confidence interval and the mean value. Blank round dots represent K_{aa} of the lead pairs medial to the midline of the head, while black triangles show K_{aa} of the lead pairs that are lateral to the midline

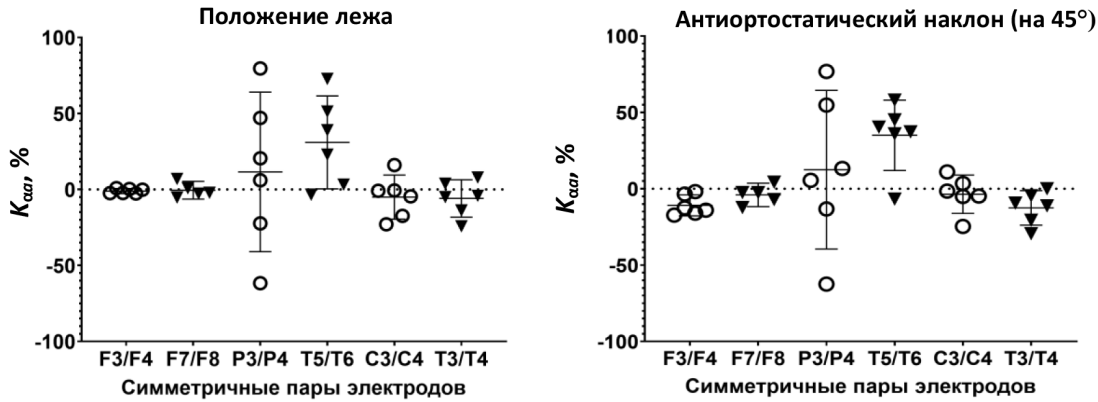


Рис. 2. Сравнение коэффициента альфа-асимметрии в симметричных парах отведений у мужчин 20–25 лет в положении лежа на спине и при антиортостатическом наклоне (на 45°). Обозначения – см. рис. 1

Fig. 2. Change patterns of alpha asymmetry coefficient between symmetrical lead pairs in male subjects aged 20–25 years during supine position and head-down tilt (45°). For notation see Fig. 1

и окципито-мастоидальными отведениями во всей выборке прослеживалась тенденция отклонения выборочных значений K_{hda} в окципито-мастоидальном отведении в отрицательную сторону (влево) в положении лежа ($-5,1 \pm 9,7\%$) и в антиортостатическом наклоне на 45° ($-4,3 \pm 9,7\%$) по сравнению с положением сидя ($-1,0 \pm 11,6\%$). Однако статистическая оценка по непарному t -критерию Стьюдента ($p < 0,05$) не выявила значимых различий между фронтально-мастоидальными и окципито-мастоидальными отведениями в исследованных положениях тела.

Статистически значимое различие альфа-асимметрии у мужской части выборки в разных положениях тела обнаружилось только для значений K_{aa} в F3/F4 между наклонным положением ($-10,9 \pm 6,5\%$) и положением лежа ($-1,1 \pm 1,6\%$). При наклоне и положении лежа K_{aa} в данной паре отведений статистически значимо не отличался от показателя в положении сидя ($-3,7 \pm 8,0\%$). Полученные различия сложно интерпретировать как достоверные для генеральной совокупности, можно лишь предполагать, что при большем объеме выборки различия в альфа-асимметрии между исследуемыми положениями тела были бы более ясными.

При проверке статистической значимости различий коэффициентов альфа-асимметрии между собой в каждом из положений с помощью одностороннего метода ANOVA статистически значимая разница была установлена для мужской части выборки: в положении сидя для K_{aa} пары отведений P3/P4 при сравнении с K_{aa} остальных пар, за исключением T5/T6, а также в положении сидя и в наклоне для K_{aa} в T5/T6 только в отношении K_{aa} в T3/T4 (рис. 1 и 2).

Обсуждение. Тенденция к низкой степени гемодинамической асимметрии или ее отсутствию, зафиксированная у испытуемых, может быть объяснена влиянием цереброваскулярной ауторегуляции, которая стремится сохранить физиологичный диапазон артериального давления и оптимальный уровень мозгового кровотока между полушариями мозга. Также стоит учитывать и активацию барорефлекса при смене положения тела.

При анализе распределения альфа-асимметрии между парами электродов видно, что в P3/P4 и T5/T6 проявляется высокая асимметрия мощности альфа-ритма. Для пары отведений T5/T6 это выглядит закономерным в

свете функционально-анатомических различий левого и правого полушарий мозга, которые наиболее отчетливо проявляются в височной области [10]. Данные электроды отводят биопотенциалы с теменно-височных областей, которые содержат несколько сенсорных ассоциативных полей, конвергирующих информацию со зрительных, слуховых и соматосенсорных корковых областей. Так как наличие альфа-ритма является признаком покоя и относительно сниженной активности популяций нейронов, справедливо предположить, что мы наблюдаем пик биоэлектрической активности в левой теменно-височной области во время сидячего и наклонного положений, а в положении лежа этот пик смещается уже в правую теменно-височную область. Возможным объяснением этой смене биоэлектрической активности может служить изменение характера обработки информации о положении тела в пространстве, т. к. теменно-височная область граничит сверху с задней теменной корой, также ассоциативной. Задняя теменная кора является основной областью, где происходит анализ полимодальной информации (зрительной, слуховой и соматосенсорной) и восприятие положения тела и его частей (морфосинтез) [11]. Вероятно, левая теменно-височная область чаще всего активизируется совместно с левой задней теменной корой при переходе тела в два крайних положения – ортостатическое (сидя) и антиортостатическое (наклон вниз головой). Нижняя часть задней теменной коры попадает под проекцию отведений P3 и P4, с которых регистрировался стабильный правополушарный характер альфа-ритма, а это значит, что левая задняя теменная кора была более активной, чем правая, независимо от положения тела.

Также необходимо учитывать синдром одностороннего пространственного игнорирования, который заключается в потере способности реагировать на раздражители, поступающие в левосторонние периферические отделы анализаторных систем [10, 12]. Нейропсихологический и психофизиологический

патогенез данного феномена пока мало изучен, однако высказываются идеи, что правая и левая области задней теменной коры действуют в содружестве. Правополушарная часть перерабатывает информацию быстро, но неточно и передает ее через мозолистое тело в левополушарную часть, где происходит более медленная и осознанная обработка стимула. При повреждении правой задней теменной коры или мозолистого тела в левую теменную кору не поступает достаточное количество стимулов для осознания и развивается одностороннее игнорирование [13]. Результаты нашего исследования согласуются с данной мыслью, если принять предположение, что быстрая обработка информации о положении тела в правой задней теменной коре не требует значительной активизации этой области и, соответственно, сопровождается более высокой фоновой мощностью альфа-ритма.

Наличие изменений K_{aa} в отведениях F3/F4 при перемене положения тела возможно объяснить следующим образом. Отведения F3 и F4 приблизительно находятся над дорсолатеральной префронтальной корой, которая связана с пространственной обработкой афферентной информации, приходящей по ассоциативным волокнам из различных участков коры, в т. ч. и из задней теменной, последовательно моделирует план действий или готовность к действию, а также корректирует осанку [12, 14, 15]. Соответственно, при переходе тела в другое положение, особенно в такие «напряженные» положения, как сидя и антиортостатический наклон, эта зона коры головного мозга должна быть активной слева или справа (в зависимости от доминантного полушария) для регуляции положения тела в пространстве.

Таким образом, в ходе нашего поискового исследования удалось опробовать совместное применение методик РЭГ и ЭЭГ для определения одновременных изменений коэффициентов асимметрии гемодинамики и альфа-ритма, а также продемонстрировать феномен изменения активности участков коры головного мозга, задней теменной коры и дорсолатеральной префронтальной

ной коры, ответственных за обработку сенсорной информации, при смене положений тела.

В дальнейшем планируется провести сравнительное исследование, направленное на выявление параллелей между гемодинамической и

биоэлектрической асимметриями. Для этого предполагается обеспечить больший объем выборки и дополнительные поструральные воздействия.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Gazzaniga M.S. Forty-Five Years of Split-Brain Research and Still Going Strong // *Nat. Rev. Neurosci.* 2005. Vol. 6, № 8. P. 653–659. DOI: [10.1038/nrn1723](https://doi.org/10.1038/nrn1723)
2. Toga A.W., Thompson P.M. Mapping Brain Asymmetry // *Nat. Rev. Neurosci.* 2003. Vol. 4, № 1. P. 37–48. DOI: [10.1038/nrn1009](https://doi.org/10.1038/nrn1009)
3. Manning L., Thomas-Antérion C. Marc Dax and the Discovery of the Lateralisation of Language in the Left Cerebral Hemisphere // *Rev. Neurol.* 2011. Vol. 167, № 12. P. 868–872. DOI: [10.1016/j.neurol.2010.10.017](https://doi.org/10.1016/j.neurol.2010.10.017)
4. Innocenti G.M., Schmidt K., Milleret C., Fabri M., Knyazeva M.G., Battaglia-Mayer A., Aboitiz F., Ptito M., Caleo M., Marzi C.A., Barakovic M., Lepore F., Caminiti R. The Functional Characterization of Callosal Connections // *Prog. Neurobiol.* 2022. Vol. 208. Art. № 102186. DOI: [10.1016/j.pneurobio.2021.102186](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2021.102186)
5. Shi G., Li X., Zhu Y., Shang R., Sun Y., Guo H., Sui J. The Divided Brain: Functional Brain Asymmetry Underlying Self-Construction // *NeuroImage.* 2021. Vol. 240. Art. № 118382. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2021.118382](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118382)
6. Pfurtscheller G., Müller G.R., Pfurtscheller J., Gerner H.J., Rupp R. ‘Thought’ – Control of Functional Electrical Stimulation to Restore Hand Grasp in a Patient with Tetraplegia // *Neurosci. Lett.* 2003. Vol. 351, № 1. P. 33–36. DOI: [10.1016/s0304-3940\(03\)00947-9](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(03)00947-9)
7. Müller-Putz G.R. Electroencephalography // *Handb. Clin. Neurol.* 2020. Vol. 168. P. 249–262. DOI: [10.1016/b978-0-444-63934-9.00018-4](https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63934-9.00018-4)
8. Reznik S.J., Allen J.J.B. Frontal Asymmetry as a Mediator and Moderator of Emotion: An Updated Review // *Psychophysiology.* 2018. Vol. 55, № 1. Art. № e12965. DOI: [10.1111/psyp.12965](https://doi.org/10.1111/psyp.12965)
9. Конарева И.Н. Межполушарная асимметрия альфа-ритма как предиктор индивидуально-психологических различий // Уч. зап. Крым. федер. ун-та им. В.И. Вернадского. Социология. Педагогика. Психология. 2018. № 4. С. 74–83.
10. Ибадуллаев З.П. Синдром односторонней пространственной агнозии при поражении глубоких структур правого полушария головного мозга // *Неврол. журн.* 2003. Т. 8, № 4. С. 22.
11. Gray’s Clinical Neuroanatomy: The Anatomic Basis for Clinical Neuroscience / ed. by E.L. Mancall, D.G. Brock. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2011. 448 p.
12. Rode G., Fourtassi M., Pagliari C., Pisella L., Rossetti Y. Complexity vs. Unity in Unilateral Spatial Neglect // *Rev. Neurol. (Paris).* 2017. Vol. 173, № 7-8. P. 440–450. DOI: [10.1016/j.neurol.2017.07.010](https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.07.010)
13. Буклина С.Б. Мозолистое тело, межполушарное взаимодействие и функции правого полушария мозга // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2004. № 5. С. 8–14.
14. Паникратова Я.Р., Власова Р.М., Сеницын В.Е., Печенкова Е.В. Состояние регуляторных функций и функциональные связи дорсолатеральной префронтальной коры // *Когнитивная наука в Москве: новые исследования: материалы конф., Москва, 15 июня 2017 г. / под ред. Е.В. Печенковой, М.В. Фаликман. М.: Буки-Веди: Ин-т практ. психологии и психоанализа, 2017. С. 266–271.*
15. Catani M. A Little Man of Some Importance // *Brain.* 2017. Vol. 140, № 11. P. 3055–3061. DOI: [10.1093/brain/awx270](https://doi.org/10.1093/brain/awx270)

References

1. Gazzaniga M.S. Forty-Five Years of Split-Brain Research and Still Going Strong. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2005, vol. 6, no. 8, pp. 653–659. DOI: [10.1038/nrn1723](https://doi.org/10.1038/nrn1723)
2. Toga A.W., Thompson P.M. Mapping Brain Asymmetry. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2003, vol. 4, no. 1, pp. 37–48. DOI: [10.1038/nrn1009](https://doi.org/10.1038/nrn1009)

3. Manning L., Thomas-Antérion C. Marc Dax and the Discovery of the Lateralisation of Language in the Left Cerebral Hemisphere. *Rev. Neurol. (Paris)*, 2011, vol. 167, no. 12, pp. 868–872. DOI: [10.1016/j.neurol.2010.10.017](https://doi.org/10.1016/j.neurol.2010.10.017)
4. Innocenti G.M., Schmidt K., Milleret C., Fabri M., Knyazeva M.G., Battaglia-Mayer A., Aboitiz F., Ptito M., Caleo M., Marzi C.A., Barakovic M., Lepore F., Caminiti R. The Functional Characterization of Callosal Connections. *Prog. Neurobiol.*, 2022, vol. 208. Art. no. 102186. DOI: [10.1016/j.pneurobio.2021.102186](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2021.102186)
5. Shi G., Li X., Zhu Y., Shang R., Sun Y., Guo H., Sui J. The Divided Brain: Functional Brain Asymmetry Underlying Self-Construction. *NeuroImage*, 2021, vol. 240. Art. no. 118382. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2021.118382](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118382)
6. Pfurtscheller G., Müller G.R., Pfurtscheller J., Gerner H.J., Rupp R. ‘Thought’ – Control of Functional Electrical Stimulation to Restore Hand Grasp in a Patient with Tetraplegia. *Neurosci. Lett.*, 2003, vol. 351, no. 1, pp. 33–36. DOI: [10.1016/s0304-3940\(03\)00947-9](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(03)00947-9)
7. Müller-Putz G.R. Electroencephalography. *Handb. Clin. Neurol.*, 2020, vol. 168, pp. 249–262. DOI: [10.1016/b978-0-444-63934-9.00018-4](https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63934-9.00018-4)
8. Reznik S.J., Allen J.J.B. Frontal Asymmetry as a Mediator and Moderator of Emotion: An Updated Review. *Psychophysiology*, 2018, vol. 55, no. 1. Art. no. e12965. DOI: [10.1111/psyp.12965](https://doi.org/10.1111/psyp.12965)
9. Konareva I.N. Mezhpolusharnaya asimmetriya al’fa-ritma kak prediktor individual’no-psikhologicheskikh razlichiy [Hemispheric Alpha Asymmetry as a Predictor of Individual-Psychological Differences]. *Uchenye zapiski Krymskogo federal’nogo universiteta im. V.I. Vernadskogo. Sotsiologiya. Pedagogika. Psikhologiya*, 2018, no. 4, pp. 74–83.
10. Ibadullaev Z.R. Sindrom odnostoronney prostranstvennoy agnozii pri porazhenii glubinnnykh struktur pravogo polushariya golovnoy mozga [Unilateral Spatial Agnosia with Damage to the Deep Structures of the Right Hemisphere]. *Nevrologicheskiy zhurnal*, 2003, vol. 8, no. 4, p. 22.
11. Mancall E.L., Brock D.G. (eds.). *Gray’s Clinical Neuroanatomy: The Anatomic Basis for Clinical Neuroscience*. Philadelphia, 2011. 448 p.
12. Rode G., Fourtassi M., Pagliari C., Pisella L., Rossetti Y. Complexity vs. Unity in Unilateral Spatial Neglect. *Rev. Neurol. (Paris)*, 2017, vol. 173, no. 7-8, pp. 440–450. DOI: [10.1016/j.neurol.2017.07.010](https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.07.010)
13. Buklina S.B. Mozolistoe telo, mezhpolusharnoe vzaimodeystvie i funktsii pravogo polushariya mozga [Corpus Callosum, Interhemispheric Interaction and Functions of the Right Hemisphere]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2004, no. 5, pp. 8–14.
14. Panikratova Ya.R., Vlasova R.M., Sinityn V.E., Pechenkova E.V. Sostoyanie regulatorynykh funktsiy i funktsional’nye svyazi dorsolateral’noy prefrontal’noy kory [The State of Regulatory Functions and Functional Connections of the Dorsolateral Prefrontal Cortex]. Pechenkova E.V., Falikman M.V. (eds.). *Kognitivnaya nauka v Moskve: novye issledovaniya* [Cognitive Science in Moscow: New Studies]. Moscow, 2017, pp. 266–271.
15. Catani M. A Little Man of Some Importance. *Brain*, 2017, vol. 140, no. 11, pp. 3055–3061. DOI: [10.1093/brain/awx270](https://doi.org/10.1093/brain/awx270)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z135

Arlan F. Sagirov* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4924-3487>

*Institute of Experimental Medicine
(St. Petersburg, Russian Federation)

HAEMODYNAMIC ASYMMETRY AND ALPHA ASYMMETRY OF HUMAN BRAIN HEMISPHERES IN DIFFERENT BODY POSITIONS

Hemispheric asymmetry has been intensively studied by psycho- and neurophysiology mostly using electroencephalography (EEG) and functional magnetic resonance imaging. However, there is little data available on the characteristics of bioelectrical and haemodynamic asymmetry of the human brain during postural changes. This pilot study introduces a combined technique of simultaneous recording of brain haemodynamic and bioelectrical asymmetry in different body positions. The **aim** of the paper

was to compare asymmetry coefficients in three different body positions and to establish cortex areas with the most active shift in blood flow and alpha power in response to postural changes. The research involved 12 healthy volunteers aged between 20 and 25 years (mean age 21.4 ± 1.5 years) evenly distributed by sex. **Materials and methods.** Bioelectrical and haemodynamic activity of the brain was assessed by means of rheoencephalography and EEG, respectively. Rheographic index and spectral power of alpha waves were recorded in three body positions (sitting, supine and 45° head-down tilt), followed by the calculation of haemodynamic asymmetry (K_{nda}) and alpha asymmetry ($K_{\alpha a}$) coefficients. **Results.** Statistical analysis of K_{nda} showed no sex differences or significant differences in this parameter between the body positions, which can be explained by direct effects of baroreflex and cerebrovascular autoregulation. Statistical comparison of $K_{\alpha a}$ of EEG signals from all electrode leads with each other and in each position demonstrated significant changes in $K_{\alpha a}$ of P3/P4, T5/T6 and F3/F4 pairs in male subjects. These findings can indicate that posterior parietal cortex of both hemispheres and left parieto-temporal region, which play an important role in spatial perception, as well as dorsolateral prefrontal cortex, which participates in muscle tone regulation for posture correction, are actively involved in bioelectrical response to postural changes.

Keywords: *hemispheric asymmetry, electroencephalography, alpha waves, rheoencephalography, cerebral blood flow, postural changes, posterior parietal cortex, dorsolateral prefrontal cortex.*

Received 14 October 2022

Accepted 7 March 2023

Published 3 April 2023

Поступила 14.10.2022

Принята 07.03.2023

Опубликована 03.04.2023

Corresponding author: Arlan Sagirov, address: ul. Akademika Pavlova 12, St. Petersburg, 197022, Russian Federation; e-mail: arlansagirov@gmail.com

For citation: Sagirov A.F. Haemodynamic Asymmetry and Alpha Asymmetry of Human Brain Hemispheres in Different Body Positions. *Journal of Medical and Biological Research*, 2023, vol. 11, no. 2, pp. 133–141. DOI: 10.37482/2687-1491-Z135

УДК [618.3+618.5]:[159.91+159.922.736.3]

DOI: 10.37482/2687-1491-Z137

**ВЛИЯНИЕ ОСЛОЖНЕННЫХ РОДОВ
НА РАЗВИТИЕ ВЫСШИХ ПСИХИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ДЕТЕЙ 7-8 лет
(на примере первоклассников г. Архангельска)**

М.А. Кунавин* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7948-1043>

А.А. Фаркова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6609-3292>

А.С. Черкасова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4091-3918>

И.С. Чуб* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8593-2808>

А.П. Борейко* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1578-4333>

*Северный (Арктический) федеральный университет им. М.В. Ломоносова
(г. Архангельск)

Одним из наиболее значимых факторов перинатального дизонтогенеза, оказывающих негативное влияние на развитие центральной нервной системы ребенка, является неблагоприятное течение родовой деятельности. **Целью** данной работы стала оценка влияния осложненных родов на развитие высших психических функций у детей 7-8 лет. **Материалы и методы.** В исследовании, проведенном в октябре 2017 года на базе нескольких общеобразовательных школ г. Архангельска, приняли участие 86 первоклассников (48 мальчиков и 38 девочек). По результатам анкетирования родителей были сформированы две группы сравнения. В основную вошли 18 первоклассников (7 мальчиков и 11 девочек), появившихся на свет в результате осложненных родов. В контрольную было отобрано 30 детей (18 мальчиков и 12 девочек) с благоприятным течением перинатального периода. Оценка высших психических функций первоклассников включала определение уровня развития кратковременной памяти, интеллекта и особенностей темповой организации деятельности. **Результаты.** Проведенное исследование показало, что дети, появившиеся на свет в результате осложненных родов, характеризуются комплексом психофизиологических особенностей, которые могут стать причиной трудностей школьного обучения. В частности, у них более низкий темп операционной деятельности ($p = 0,026$), что может быть свидетельством проблем с переработкой сенсорной информации и незрелости управляющих функций головного мозга. Кроме того, эти дети значительно отличаются от своих сверстников по уровню развития вербального интеллекта ($p = 0,001$), что говорит об особенной уязвимости речевых функций ребенка для факторов перинатального дизонтогенеза.

Ключевые слова: дети 7-8 лет, отдаленные последствия осложненных родов, дизонтогенез, психофизиологическое развитие, высшие психические функции, интеллект, кратковременная память, скорость переработки информации.

Ответственный за переписку: Кунавин Михаил Алексеевич, адрес: 163002, г. Архангельск, наб. Северной Двины, д. 17; e-mail: m.kunavin@narfu.ru

Для цитирования: Кунавин М.А., Фаркова А.А., Черкасова А.С., Чуб И.С., Борейко А.П. Влияние осложненных родов на развитие высших психических функций детей 7-8 лет (на примере первоклассников г. Архангельска) // Журн. мед.-биол. исследований. 2023. Т. 11, № 2. С. 142–152. DOI: 10.37482/2687-1491-Z137

Родовая деятельность является естественным физиологическим процессом, завершающим беременность. Нормальными, или неосложненными, считаются роды одним плодом на сроке 37–41 недель, которые начались спонтанно, имели низкий риск, прошли без осложнений и при которых ребенок родился в затылочном предлежании [1]. Благополучный исход родовой деятельности имеет чрезвычайное значение не только для женщины, но и для новорожденного, оказывая влияние на течение неонатального периода и онтогенеза в целом [1].

Существуют, однако, и осложненные роды, которые могут быть вызваны различными факторами, связанными как со здоровьем матери, так и с особенностями развития самого плода. К таковым, например, относятся многоплодные роды, роды с сопутствующей или непосредственно предшествующей тяжелой нефропатией, преэклампсией или эклампсией у матери. Роды, сопровождающиеся различными акушерскими операциями: кесаревым сечением и другими чревосечениями – также считаются осложненными, несущими угрозу физическому и психологическому здоровью матери и ребенка [1]. В эту же категорию попадает преждевременное родоразрешение (на сроке 22–37 недель), а также появление у ребенка во время родов гипоксических, травматических или инфекционных осложнений, которые могут повлечь за собой необратимые органические повреждения центральной нервной системы (ЦНС) [1, 2].

Известно, что недоношенность, критически низкий вес при рождении, травмы и асфиксии плода могут быть причинами развития детского церебрального паралича [3–5]. Младенец малого гестационного возраста, появляясь на свет, часто оказывается подвержен разнообразным гипоксически-ишемическим осложнениям, которые могут нести прямую угрозу развитию ЦНС и высших психических функций [6, 7]. Перинатальный стресс, вызванный осложненным течением родовой деятельности, также может стать провоцирующим фактором для манифестации у ребенка в возрасте 2–3 лет раз-

личных расстройств аутистического спектра, сопровождающихся нарушением психического развития и умственной отсталостью [8, 9].

Отдаленное влияние факторов перинатального дизонтогенеза на развитие когнитивной сферы ребенка приобретает особое значение в условиях его социально-психологической адаптации к школьному обучению [10]. В возрасте 7–8 лет на первый план выходят школьно-значимые функции, определяющие академическую успешность ученика на протяжении всего периода обучения в школе [10]. Однако связь между рождением ребенка и особенностями его познавательной сферы в 7–8-летнем возрасте изучена недостаточно. Исходя из этого, целью данной работы явилась оценка влияния осложненных родов на развитие высших психических функций у детей 7–8 лет.

Материалы и методы. В исследовании, проведенном в октябре 2017 года на базе нескольких общеобразовательных школ г. Архангельска, приняли участие 86 первоклассников (48 мальчиков и 38 девочек). Обследование детей проводилось только после подписания родителями информированного добровольного согласия. Сбор акушерского анамнеза матери и диагностика когнитивной сферы ребенка осуществлялись с соблюдением всех норм и принципов биомедицинской этики, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2013 года).

Характер течения беременности и специфика родовой деятельности устанавливались при помощи анкеты для родителей «Особенности раннего развития ребенка», разработанной в Институте возрастной физиологии Российской академии образования. Заполнение данного опросника предполагало указание основных нарушений, сопровождавших беременность матери, таких как токсикозы, гипертония, нефропатия и эклампсия. Отдельно отмечался характер родов, выполнение кесарева сечения и других оперативных вмешательств, применяемых для родовспоможения. Также фиксировались гестационный возраст, масса и длина тела новорожденного.

По результатам обработки собранных анкетных данных были сформированы две группы сравнения. В основную вошли 18 первоклассников (7 мальчиков и 11 девочек), появившихся на свет в результате осложненных родов. Для контрольной группы было отобрано 30 детей (18 мальчиков и 12 девочек), характеризовавшихся благоприятным течением перинатального периода.

Оценка высших психических функций первоклассников включала определение уровня развития кратковременной памяти, интеллекта и особенностей темповой организации деятельности.

Исследование объемов кратковременной зрительной и слуховой памяти производилось с применением методик «Узнавание фигур» А.Н. Бернштейна и «10 слов» А.Р. Лурии соответственно [11, 12]. В качестве анализируемых параметров в обоих тестах использовалось количество запомненных и верно воспроизведенных единиц информации.

Уровень невербального интеллекта первоклассников оценивался при помощи методики «Прогрессивные матрицы» Дж. Равена [13]. Детям было предложено решить без ограничения по времени первые четыре серии теста, включающие по 12 заданий каждая.

Определение уровня развития вербального интеллекта осуществлялось с использованием методики Л.А. Ясюковой [14]. Она содержит задания, сгруппированные в несколько субтестов и направленные на оценку словарного запаса ребенка, а также его способностей к произвольному владению речью, нахождению речевых аналогий, операциям классификации и обобщения.

Темповая организация деятельности изучалась при помощи теста Тулуз-Пьерона.

Статистическая обработка собранных данных проводилась в программе IBM SPSS Statistics 22.0 (США). Равномерность распределения детей по полу проверялась при помощи критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2) для номинальных переменных.

Для расчета общего уровня вербального и невербального интеллекта первоклассников использовался факторный анализ. Применимость процедуры факторизации в данном случае была обоснована соблюдением многомерной сферичности признаков по Бартлетту ($p < 0,001$) и высоким значением меры адекватности выборки Кайзера-Мейера-Олкина (КМО $> 0,7$). Извлечение интегрального показателя развития вербального и невербального интеллекта производилось при помощи расчета уравнений линейной регрессии (табл. 1).

Таблица 1

**ФАКТОРНАЯ СТРУКТУРА РЕЗУЛЬТАТОВ МЕТОДИК
ПО ОЦЕНКЕ УРОВНЯ РАЗВИТИЯ ИНТЕЛЛЕКТА ПЕРВОКЛАССНИКОВ г. АРХАНГЕЛЬСКА
FACTOR STRUCTURE OF THE RESULTS OF PROCEDURES FOR ASSESSING
THE INTELLECTUAL DEVELOPMENT OF FIRST-FORMERS LIVING IN ARKHANGELSK**

Переменная анализа	Факторная нагрузка	Коэффициент линейной модели
<i>Вербальный интеллект (по Л.А. Ясюковой)</i>		
Субтест 1. Речевые антонимы	0,642	0,355
Субтест 2. Продолжение ряда	-0,031	-0,029
Субтест 3. Нахождение обобщающего слова	0,163	0,080
Субтест 4. Произвольное владение речью	0,661	0,372
Субтест 5. Речевой анализ-синтез	0,744	0,411
Субтест 6. Речевые аналогии	0,612	0,338
<i>Невербальный интеллект (по Дж. Равену)</i>		
Серия А. Взаимосвязи в структуре матриц	0,609	0,245
Серия В. Аналогии между парами фигур	0,788	0,317
Серия С. Прогрессивные изменения в фигурах	0,852	0,343
Серия D. Перегруппировка фигур в матрице	0,877	0,353

Распределение значений по каждой из анализируемых переменных было проверено и скорректировано до нормального. Оценка влияния на уровень развития когнитивных функций первоклассников факторов пола и характера родов производилась с использованием двухфакторного дисперсионного анализа Фишера (ANOVA). Такая модель статистического анализа позволила выявить не только обособленное влияние осложненных родов на психофизиологическую сферу детей, но и оценить специфику этих воздействий с учетом пола ребенка. Обнаруженные различия считались статистически значимыми при вероятности ошибочного принятия нулевой гипотезы $p < 0,05$. В качестве мер описательной статистики использовался расчет среднего арифметического (m) и стандартного отклонения (SD). Результаты дисперсионного анализа представлены в виде значений F -отношения с учетом межгрупповых и внутригрупповых степеней свободы (df).

Результаты

Характеристика обследованных групп. Проведенный статистический анализ показал, что выделенные группы детей не различались между собой по соотношению полов, которое в обоих случаях соответствовало теоретически ожидаемому равенству по представленности мальчиков и девочек ($\chi^2 = 1,907$; $df = 1$; $p = 0,167$). На момент обследования первоклассники, включенные в сравниваемые группы, не отличались друг от друга по возрасту ($F_{1,36} = 1,103$; $p = 0,301$). Также статистически значимой разницы в возрасте не было обнаружено и при сравнении мальчиков с девочками ($F_{1,36} = 3,593$; $p = 0,066$) (табл. 2).

Анализ анкетных данных показал, что среди первоклассников, вошедших в основную группу, 10 детей появились на свет в результате кесарева сечения, пятеро были рождены недоношенными (на гестационном сроке от 28 до 32 недель), у троих были обнаружены признаки

Таблица 2

**ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП ПЕРВОКЛАССНИКОВ
г. АРХАНГЕЛЬСКА, $m \pm SD$**
**CHARACTERISTICS OF THE EXAMINED GROUPS OF FIRST-FORMERS
LIVING IN ARKHANGELSK, $m \pm SD$**

Показатель	Контрольная группа (нормальные роды)		Основная группа (осложненные роды)	
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
Возраст на момент обследования, годы	7,5±0,3	7,4±0,4	7,4±0,3	7,3±0,3
Масса тела при рождении, г	3366,9±666,1	3252,5±317,7	3205,7±577,5	3315,5±693,4
Длина тела при рождении, см	51,7±3,4	52,0±3,0	51,4±3,2	51,5±3,1
Скорость переработки информации, ед./мин: 1–5-я строки теста	37,7±11,9	36,6±13,3	27,1±10,5	28,8±9,9
6–10-я строки теста	41,4±11,7	38,8±10,3	33,3±11,2	32,3±9,0
Объем кратковременной памяти, ед.:				
зрительная	4,6±1,3	5,4±1,5	5,3±1,4	4,6±1,8
слуховая	3,8±1,4	5,0±0,8	4,4±1,5	3,6±1,1
Интеллект, %:				
вербальный	19,1±3,1	21,1±2,8	15,8±2,9	17,4±2,5
невербальный	19,6±3,9	18,0±3,3	20,6±4,6	22,0±4,0

гипоксии, а у одного ребенка отмечено наличие родовой травмы. Тем не менее обследованные группы статистически значимо не отличались по основным росто-весовым характеристикам на момент рождения ($F_{1,44} = 0,001$; $p = 0,970$ и $F_{1,44} = 0,006$; $p = 0,938$ для массы и длины тела соответственно).

Влияние осложненных родов на психофизиологическую сферу первоклассников. Дисперсионный анализ результатов теста Тулуз-Пьерона позволил выявить наличие внутригруппового эффекта вработывания, проявляющегося у всех обследованных детей независимо от их пола и характера родов и заключающегося в увеличении скорости обработки информации от первой ко второй половине корректурной пробы ($F_{1,32} = 6,691$; $p = 0,014$) (табл. 3). Фактор осложненных родов также оказывал влияние на количество обрабатываемых ребенком знаков. Так, у детей из основной группы, вне зависимости от пола, средняя скорость выполнения теста была статистически значимо ниже, чем в группе контроля, как в пяти первых, так и в пяти последних строках корректурной пробы ($F_{1,32} = 5,450$; $p = 0,026$).

При анализе кратковременной памяти первоклассников обнаружено, что независимо от пола детей и характера родов уровень зрительной памяти в среднем по выборке был выше, чем слуховой ($F_{1,34} = 7,259$; $p = 0,011$). В то же время выявлено сочетанное влияние факторов пола и осложненных родов на развитие этих видов памяти у детей 7-8 лет ($F_{1,34} = 5,480$; $p = 0,025$). Данный эффект проявился в более низких объемах кратковременной памяти у девочек, появившихся на свет в результате осложненных родов, по сравнению со сверстницами из группы контроля ($F_{1,15} = 4,801$; $p = 0,045$). Для обследованных мальчиков такой разницы в объемах кратковременной памяти не было установлено ($F_{1,19} = 1,916$; $p = 0,181$).

В ходе изучения интеллектуальной сферы первоклассников выявлено, что в среднем по выборке уровень развития невербального интеллекта был статистически значимо выше, чем вербального ($F_{1,27} = 5,179$; $p = 0,031$). Этот эффект отчасти достигался за счет резко негативного влияния характера родов на способность ребенка анализировать и систематизи-

Таблица 3

**РЕЗУЛЬТАТЫ ДИСПЕРСИОННОГО АНАЛИЗА ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ПЕРВОКЛАССНИКОВ г. АРХАНГЕЛЬСКА
RESULTS OF VARIANCE ANALYSIS OF INDICATORS OF PSYCHOPHYSIOLOGICAL DEVELOPMENT
OF FIRST-FORMERS LIVING IN ARKHANGELSK**

Источник изменчивости	Скорость переработки информации ($df = 32$)		Объем кратковременной памяти ($df = 34$)		Интеллект ($df = 27$)	
	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
Внутригрупповой фактор (ВФ)	6,691	0,014	7,259	0,011	5,179	0,031
Пол	0,044	0,835	0,182	0,673	0,186	0,670
Характер родов (роды)	5,450	0,026	0,258	0,615	0,707	0,408
ВФ × пол	0,449	0,508	0,044	0,835	2,646	0,115
ВФ × роды	0,395	0,534	0,287	0,596	12,727	0,001
Пол × роды	0,095	0,759	5,480	0,025	0,555	0,463
ВФ × пол × роды	0,039	0,844	0,210	0,650	1,339	0,257

Примечание. В качестве внутригрупповых факторов были использованы: для скорости переработки информации – первая и вторая половины теста Тулуз-Пьерона, для объема кратковременной памяти – ее модальность (зрительная и слуховая), для интеллекта – его тип (вербальный и невербальный).

ровать словесную информацию ($F_{1,27} = 12,727$; $p = 0,001$). Проведенный анализ показал, что осложненное течение родовой деятельности никак не сказывается на уровне невербального интеллекта детей в возрасте 7-8 лет ($F_{1,42} = 1,204$; $p = 0,279$), однако отчетливо проявляется в более слабом развитии вербальной интеллектуальной функции у всех первоклассников из основной группы независимо от их пола ($F_{1,34} = 10,797$; $p = 0,002$).

Обсуждение. Рассматривая вопросы негативного влияния осложненных родов на развитие ребенка, важно понимать, что сама по себе отягощенная родовая деятельность чаще всего является следствием неблагоприятного течения перинатального периода. Факторы дизонтогенеза, воздействующие на плод в это время, могут приводить к нарушениям темпов созревания структур ЦНС, что впоследствии может стать причиной задержек развития физических и психических функций ребенка. Так, к примеру, показаниями для экстренной операции кесарева сечения служат отслойка плаценты, тяжелая преэклампсия матери или острая гипоксия плода. Все перечисленные состояния, а также недоношенность или низкая масса тела новорожденного являются факторами, повышающими риски развития когнитивных нарушений ребенка в отдаленной перспективе [15].

Однако и сам процесс осложненных родов нередко становится источником негативно-го воздействия на структуры головного мозга младенца. Многие авторы указывают на то, что кесарево сечение, в отличие от естественной родовой деятельности, характеризуется неожиданностью и неподготовленностью ребенка к переходу в воздушную среду и самостоятельному дыханию, в результате чего возрастает вероятность развития асфиксии [15]. Аналогичным образом, стремительно и быстро протекающие роды сами по себе могут стать причиной серьезных родовых травм, что приводит к повышенному проценту умственной отсталости и эпилепсии в группе детей, появившихся на свет подобным образом [16, 17].

Результаты проведенного нами исследования показывают, что первоклассники г. Архангельска, чьи роды сопровождались различными осложнениями, отличаются от своих сверстников из группы контроля большей медлительностью, что находит отражение в низкой скорости выполнения корректурной пробы Тулуз-Пьерона на протяжении всей процедуры тестирования. Успешное прохождение этой методики основано на умении ребенка дифференцировать близкие по своим характеристикам зрительные стимулы, удерживая в рабочей памяти ряд фигур-эталонов. С этой точки зрения представляются интересными свидетельства ряда исследователей, обнаруживших, что осложнения родовой деятельности могут быть фактором перинатального дизонтогенеза, который негативно влияет на качество обработки зрительной и слуховой информации и приводит к общему снижению темпа операционной деятельности у детей в возрасте от 3 до 7 лет. При этом высказывается предположение, что трудности с сенсорной обработкой сигналов у этих детей могут быть связаны и с длительным пребыванием в отделениях интенсивной терапии, оказывающим негативное влияние на ранний сенсорный опыт младенца и развитие соответствующих когнитивных навыков [18, 19].

Другим важным фактором, который может лимитировать скорость выполнения теста Тулуз-Пьерона, является развитие управляющих функций головного мозга. Прежде всего, это касается произвольного торможения, необходимого для дифференцировки стимулов и моторных реакций, а также оперативной памяти, используемой для удержания инструкций и фигур-эталонов. Существующие на сегодняшний день исследования убедительно доказывают, что дети с перинатальной патологией, в т. ч. маловесные и недоношенные, имеют комплекс психофизиологических трудностей, включающий проблемы как с обработкой сенсорных сигналов, так и с развитием вышеобозначенных управляющих функций [20]. Авторы этих работ предполагают, что благодаря произвольному торможению осуществляется нисходящий

контроль над сенсорной обработкой информации и отбор стимулов, которые будут удерживаться в оперативной памяти. Слабость данных процессов у недоношенных детей может приводить к неспособности отфильтровывать irrelevantные сенсорные сигналы, что и служит основной причиной снижения общей производительности операционной деятельности [21].

Все описанные особенности когнитивной сферы детей, появившихся на свет в результате осложненных родов, накладывают отпечаток на развитие их интеллектуальных навыков. При этом в большей степени от факторов раннего дизонтогенеза страдает именно вербальное мышление и речь. В исследованиях, проведенных на группе детей 8–14 лет с нарушением познавательных функций на фоне патологий перинатального развития, показано, что такие дети сохраняют умение соотносить часть и целое, а также некоторые аналитико-синтетические способности, характерные для форм невербального интеллекта, в то время как их речевое развитие и, в особенности, словарный запас свидетельствуют о глубокой степени умственной отсталости [15, 22, 23].

Список факторов риска, способных отдаленно влиять на созревание речевых функций ребенка, крайне широк. Среди них различными авторами называются асфиксия, родовая травма, кесарево сечение и ряд других. В работе Е.В. Казаковой и Л.В. Соколовой показано, что недоношенность способна оказывать негативное влияние на произвольное владение речью и операции классификации у детей

7-8 лет [6]. Такая уязвимость вербального интеллекта для факторов перинатального дизонтогенеза может быть объяснена особой чувствительностью структур левого полушария, связанных с реализацией речевых функций человека. В электроэнцефалографических исследованиях детей младшего школьного возраста с перинатальной патологией ЦНС была показана почти вдвое бóльшая частота встречаемости левосторонней локализации резидуальных изменений биоэлектрической активности по сравнению с правосторонней. Предполагается, что это может быть связано с особенностями кровоснабжения головного мозга новорожденных, в силу чего наиболее часто от последствий гипоксии страдают структуры именно левой гемисферы [24].

Итак, проведенное исследование установило, что первоклассники, появившиеся на свет в результате осложненных родов, характеризуются комплексом психофизиологических особенностей, которые могут стать причиной трудностей школьного обучения. В частности, их отличает более низкий темп операционной деятельности, что может быть свидетельством проблем с переработкой сенсорной информации и незрелости управляющих функций головного мозга. Кроме того, эти дети значимо отличаются от своих сверстников по уровню развития вербального интеллекта, что говорит об уязвимости речевых функций ребенка для факторов перинатального дизонтогенеза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. *Jardine J., Blotkamp A., Gurol-Urganci I., Knight H., Harris T., Hawdon J., van der Meulen J., Walker K., Pasupathy D.* Risk of Complicated Birth at Term in Nulliparous and Multiparous Women Using Routinely Collected Maternity Data in England: Cohort Study // *BMJ*. 2020. Vol. 371. Art. № m3377. DOI: [10.1136/bmj.m3377](https://doi.org/10.1136/bmj.m3377)
2. *Franci Crepeau-Hobson M.* The Relationship Between Perinatal Risk Factors and Sensory Processing Difficulties in Preschool Children // *J. Dev. Phys. Disabil.* 2009. Vol. 21, № 4. P. 315–328. DOI: [10.1007/s10882-009-9144-x](https://doi.org/10.1007/s10882-009-9144-x)
3. *Eunson P.* Aetiology and Epidemiology of Cerebral Palsy // *Pediatr. Child Health.* 2012. Vol. 22, № 9. P. 361–366. DOI: [10.1016/j.paed.2012.05.008](https://doi.org/10.1016/j.paed.2012.05.008)
4. *Polidano C., Zhu A., Bornstein J.C.* The Relation Between Cesarean Birth and Child Cognitive Development // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. Art. № 11483. DOI: [10.1038/s41598-017-10831-y](https://doi.org/10.1038/s41598-017-10831-y)

5. Taylor E., Rogers J.W. Practitioner Review: Early Adversity and Developmental Disorders // J. Child Psychol. Psychiatry. 2005. Vol. 46, № 5. P. 451–467. DOI: [10.1111/j.1469-7610.2004.00402.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00402.x)
6. Казакова Е.В., Соколова Л.В. Медико-биологические факторы риска в раннем развитии и особенности формирования речевой сферы первоклассников // Физиология человека. 2020. Т. 46, № 3. С. 56–63. DOI: [10.31857/S0131164620030078](https://doi.org/10.31857/S0131164620030078)
7. Cusson R.M. Factors Influencing Language Development in Preterm Infants // J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs. 2003. Vol. 32, № 3. P. 402–409. DOI: [10.1177/0884217503253530](https://doi.org/10.1177/0884217503253530)
8. Чернов Д.Н. Роль медико-биологических факторов в языковом развитии школьников: обзор современных исследований // Соврем. исследования соц. проблем (электрон. науч. журн.). 2016. № 11(67). С. 228–247. DOI: [10.12731/2218-7405-2016-11-228-247](https://doi.org/10.12731/2218-7405-2016-11-228-247)
9. Белова О.С., Парамонова М.В., Бочарова Е.А. Оказание комплексной помощи детям раннего возраста с отклонениями в психическом и речевом развитии // Вестн. Совета молодых ученых и специалистов Челяб. обл. 2017. Т. 3. № 1(16). С. 16–19.
10. Морозова Е.А., Маякина А.А., Белоусова М.В., Уткузова М.А., Прусаков В.Ф., Князева О.В., Морозов Д.В., Зайкова Ф.М., Гусяков Ф.И. Роль перинатальных факторов в формировании нейрокогнитивных нарушений у детей с СДВГ // Практ. медицина. 2020. Т. 18, № 5. С. 82–87. DOI: [10.32000/2072-1757-2020-5-82-87](https://doi.org/10.32000/2072-1757-2020-5-82-87)
11. Чередникова Т.В. Тесты для подготовки и отбора детей в школы (рекомендации практического психолога). СПб.: Стройлеспечать, 1996. 64 с.
12. Семаго Н.Я., Семаго М.М. Теория и практика оценки психического развития ребенка. Дошкольный и младший школьный возраст. СПб.: Речь, 2005. 384 с.
13. Герасимова О.Ю. Специфика психофизиологической структуры интеллекта у детей старшего дошкольного возраста с разным уровнем психического развития и его связь с показателями сенсомоторного теста // Успехи соврем. науки и образования. 2016. Т. 10, № 12. С. 110–112.
14. Ясюкова Л.А. Оптимизация обучения и развития детей с ММД. Диагностика и компенсация минимальных мозговых дисфункций: метод. рук. СПб.: ИМАТОН, 2000. 97 с.
15. Трухина С.И., Циркин В.И., Трухин А.Н., Хлыбова С.В., Анисимов К.Ю., Севостьянова О.Ю. Успешность обучения с 1 по 8 класс детей, рожденных путем экстренного кесарева сечения // Вестн. урал. мед. акад. науки. 2018. Т. 15, № 1. С. 104–115. DOI: [10.22138/2500-0918-2018-15-1-104-115](https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-1-104-115)
16. Железова М.Е., Яговкина Н.Е. Влияние быстрых и стремительных родов на перинатальные исходы для матери и плода // Вестн. соврем. клин. медицины. 2016. Т. 9, вып. 2. С. 133–137. DOI: [10.20969/VSKM.2016.9\(2\).133-137](https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9(2).133-137)
17. Ахмадеева Э.Н., Еникеева Ю.Д. Особенности ранней адаптации новорожденных, извлеченных путем операции кесарева сечения // Практ. медицина. 2009. № 7(39). С. 5–8.
18. Семенов О.Г., Иова А.С., Шоломов И.А. Основные причины и прогностические критерии неблагоприятных исходов у новорожденных, перенесших внутрижелудочковые кровоизлияния // Саратов. науч.-мед. журн. 2010. Т. 6, № 3. С. 658–663.
19. Азарова Е.В., Вялкова А.А., Космович Т.В., Димова С.Г., Бондарь Е.А. Ранняя неонатальная адаптация: этиологические, патогенетические и клинические аспекты // Бюл. Оренбург. науч. центра УрО РАН (электрон. журн.). 2015. № 1. Ст. № 1. URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-1/Articles/EVA-2015-1.pdf> (дата обращения: 25.02.2022).
20. Adams J.N., Feldman H.M., Huffman L.C., Loe I.M. Sensory Processing in Preterm Preschoolers and Its Association with Executive Function // Early Hum. Dev. 2015. Vol. 91, № 3. P. 227–233. DOI: [10.1016/j.earlhumdev.2015.01.013](https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.01.013)
21. Рожкова Л.А. Влияние фактора недоношенности на функциональное состояние ЦНС детей с проблемами психоречевого развития // Дефектология. 2005. № 6. С. 3–13.
22. Pekçetin S., Sarıdaş B., Üstünyurt Z., Kayıhan H. Sensory-Processing Patterns of Preterm Children at 6 Years of Age // Infants Young Children. 2019. Vol. 32, № 1. P. 33–42. DOI: [10.1097/ITYC.000000000000131](https://doi.org/10.1097/ITYC.000000000000131)
23. Алексеева А.М., Ильина М.Н., Щелкова О.Ю. Социально-психологическая адаптация и особенности интеллектуального развития детей с различными формами дизонтогенеза // Вестн. Юж.-Урал. гос. ун-та. Сер.: Психология. 2012. № 31. С. 64–71.
24. Рожкова Л.А. Спектральная мощность ЭЭГ детей младшего школьного возраста с перинатальной патологией ЦНС // Физиология человека. 2008. Т. 34, № 1. С. 28–38.

References

1. Jardine J., Blotkamp A., Gurol-Urganci I., Knight H., Harris T., Hawdon J., van der Meulen J., Walker K., Pasupathy D. Risk of Complicated Birth at Term in Nulliparous and Multiparous Women Using Routinely Collected Maternity Data in England: Cohort Study. *BMJ*, 2020, vol. 371. Art. no. m3377. DOI: [10.1136/bmj.m3377](https://doi.org/10.1136/bmj.m3377)
2. Franci Crepeau-Hobson M. The Relationship Between Perinatal Risk Factors and Sensory Processing Difficulties in Preschool Children. *J. Dev. Phys. Disabil.*, 2009, vol. 21, no. 4, pp. 315–328. DOI: [10.1007/s10882-009-9144-x](https://doi.org/10.1007/s10882-009-9144-x)
3. Eunson P. Aetiology and Epidemiology of Cerebral Palsy. *Paediatr. Child Health*, 2012, vol. 22, no. 9, pp. 361–366. DOI: [10.1016/j.paed.2012.05.008](https://doi.org/10.1016/j.paed.2012.05.008)
4. Polidano C., Zhu A., Bornstein J.C. The Relation Between Cesarean Birth and Child Cognitive Development. *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7. Art. no. 11483. DOI: [10.1038/s41598-017-10831-y](https://doi.org/10.1038/s41598-017-10831-y)
5. Taylor E., Rogers J.W. Practitioner Review: Early Adversity and Developmental Disorders. *J. Child Psychol. Psychiatry*, 2005, vol. 46, no. 5, pp. 451–467. DOI: [10.1111/j.1469-7610.2004.00402.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00402.x)
6. Kazakova E.V., Sokolova L.V. Biomedical Risk Factors in Early Development and Speech Function Characteristics of First-Graders. *Hum. Physiol.*, 2020, vol. 46, no. 3, pp. 281–287. DOI: [10.1134/S0362119720030068](https://doi.org/10.1134/S0362119720030068)
7. Cusson R.M. Factors Influencing Language Development in Preterm Infants. *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.*, 2003, vol. 32, no. 3, pp. 402–409. DOI: [10.1177/0884217503253530](https://doi.org/10.1177/0884217503253530)
8. Chernov D.N. Rol' mediko-biologicheskikh faktorov v yazykovom razvitiy shkol'nikov: obzor sovremennykh issledovaniy [The Role of Medical and Biological Factors in Language Development in Schoolchildren: Review of Current Research]. *Sovremennye issledovaniya sotsial'nykh problem (elektronnyy nauchnyy zhurnal)*, 2016, no. 11, pp. 228–247. DOI: [10.12731/2218-7405-2016-11-228-247](https://doi.org/10.12731/2218-7405-2016-11-228-247)
9. Belova O.S., Paramonova M.V., Bocharova E.A. Okazanie kompleksnoy pomoshchi detyam rannego vozrasta s otkloneniyami v psikhicheskom i rechevom razvitiy [Integrated Treatment of Early Aged Children with Speech and Mental Deviations]. *Vestnik Soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti*, 2017, vol. 3, no. 1, pp. 16–19.
10. Morozova E.A., Madyakina A.A., Belousova M.V., Utkuzova M.A., Prusakov V.F., Knyazeva O.V., Morozov D.V., Zaykova F.M., Gusakov F.I. Rol' perinatal'nykh faktorov v formirovaniy neyrokognitivnykh narusheniy u detey s SDVG [Role of Perinatal Factors in the Formation of Neurocognitive Disorders in Children with ADHD]. *Prakticheskaya meditsina*, 2020, vol. 18, no. 5, pp. 82–87. DOI: [10.32000/2072-1757-2020-5-82-87](https://doi.org/10.32000/2072-1757-2020-5-82-87)
11. Cherednikova T.V. *Testy dlya podgotovki i otbora detey v shkoly (rekommendatsii prakticheskogo psikhologa)* [Tests for the Preparation and Selection of Children for Schools (Recommendations of a Practitioner Psychologist)]. St. Petersburg, 1996. 64 p.
12. Semago N.Ya., Semago M.M. *Teoriya i praktika otsenki psikhicheskogo razvitiya rebenka. Doshkol'nyy i mladshiy shkol'nyy vozrast* [Theory and Practice of Mental Development Assessment in Children. Preschool and Primary School Age]. St. Petersburg, 2005. 384 p.
13. Gerasimova O.Yu. Spetsifika psikhofiziologicheskoy struktury intellekta u detey starshego doshkol'nogo vozrasta s raznym urovnem psikhicheskogo razvitiya i ego svyaz' s pokazatelyami sensomotornogo testa [Specifics of the Psychophysiological Structure of Intelligence in Children of Senior Preschool Age with Different Levels of Mental Development and Its Relationship with Sensorimotor Performance Test]. *Uspekhi sovremennoy nauki i obrazovaniya*, 2016, vol. 10, no. 12, pp. 110–112.
14. Yasyukova L.A. *Optimizatsiya obucheniya i razvitiya detey s MMD. Diagnostika i kompensatsiya minimal'nykh mozgovykh disfunktsiy* [Optimization of Education and Development of Children with Minimal Cerebral Dysfunction. Diagnosis and Compensation of Minimal Cerebral Dysfunction]. St. Petersburg, 2000. 97 p.
15. Trukhina S.I., Tsirkin V.I., Trukhin A.N., Khlybova S.V., Anisimov K.Yu., Sevost'yanova O.Yu. The Success of Schooling of Children in 1–8 Classes Born by Emergency Cesarean Section. *Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 104–115 (in Russ.). DOI: [10.22138/2500-0918-2018-15-1-104-115](https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-1-104-115)

16. Zhelezova M.E., Yagovkina N.E. Influence of Rapid Accelerated Labor on Perinatal Outcomes for Mother and Child. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*, 2016, vol. 9, no. 2, pp. 133–137 (in Russ.). DOI: [10.20969/VSKM.2016.9\(2\).133-137](https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9(2).133-137)

17. Akhmadeeva E.N., Enikeeva Yu.D. Osobennosti ranney adaptatsii novorozhdennykh, izvlechennykh putem operatsii kesareva secheniya [Features of Early Adaptation of the Newborns Derived by Cesarean Operation]. *Prakticheskaya meditsina*, 2009, no. 7, pp. 5–8.

18. Semenov O.G., Iova A.S., Sholomov I.A. Principal Causes and Prognostic Criteria for Unfavourable Outcomes in Newborns with Intraventricular Hemorrhage. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*, 2010, vol. 6, no. 3, pp. 658–663 (in Russ.).

19. Azarova E.V., Vyalkova A.A., Kosmovich T.V., Dimova S.G., Bondar' E.A. Rannyya neonatal'naya adaptatsiya: etiologicheskie, patogeneticheskie i klinicheskie aspekty [Early Neonatal Adaptation: Etiological, Pathogenetic and Clinical Aspects]. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN (elektronnyy zhurnal)*, 2015, no. 1. Art. no. 1. Available at: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-1/Articles/EVA-2015-1.pdf> (accessed: 25 February 2022).

20. Adams J.N., Feldman H.M., Huffman L.C., Loe I.M. Sensory Processing in Preterm Preschoolers and Its Association with Executive Function. *Early Hum. Dev.*, 2015, vol. 91, no. 3, pp. 227–233. DOI: [10.1016/j.earlhumdev.2015.01.013](https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.01.013)

21. Rozhkova L.A. Vliyanie faktora nedonoshennosti na funktsional'noe sostoyanie TsNS detey s problemami psikhorechevogo razvitiya [Influence of Premature Birth on the Functional State of the Central Nervous System in Children with Psychoverbal Development Problems]. *Defektologiya*, 2005, no. 6, pp. 3–13.

22. Pekçetin S., Sarıdaş B., Üstünyurt Z., Kayihan H. Sensory-Processing Patterns of Preterm Children at 6 Years of Age. *Infants Young Children*, 2019, vol. 32, no. 1, pp. 33–42. DOI: [10.1097/IYC.000000000000131](https://doi.org/10.1097/IYC.000000000000131)

23. Alekseeva A.M., Il'ina M.N., Shchelkova O.Yu. Sotsial'no-psikhologicheskaya adaptatsiya i osobennosti intellektual'nogo razvitiya detey s razlichnymi formami dizontogeneza [Socio-Psychological Adaptation and Intellectual Development Peculiarities of Children with Various Forms of Dysontogenesis]. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Ser.: Psikhologiya*, 2012, no. 31, pp. 64–71.

24. Rozhkova L.A. EEG Spectral Power of Young Schoolchildren with Perinatal Pathology of the CNS. *Hum. Physiol.*, 2008, vol. 34, no. 1, pp. 22–31.

DOI: 10.37482/2687-1491-Z137

Mikhail A. Kunavin* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7948-1043>

Anna A. Farkova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6609-3292>

Anna S. Cherkasova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4091-3918>

Igor' S. Chub* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8593-2808>

Anna P. Boreyko* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1578-4333>

*Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov
(Arkhangelsk, Russian Federation)

EFFECT OF COMPLICATED DELIVERY ON THE DEVELOPMENT OF HIGHER MENTAL FUNCTIONS IN CHILDREN AGED 7–8 YEARS (Exemplified by First-Formers Living in Arkhangelsk)

Unfavourable course of labour is one of the most significant factors of perinatal dysontogenesis that have a negative impact on the development of the central nervous system in children. The **purpose** of this article was to assess the effects of complicated birth on the development of higher mental functions

in children aged 7–8 years. **Materials and methods.** The study was conducted in October 2017 and involved 86 first-formers (48 boys and 38 girls) studying in primary schools of the city of Arkhangelsk. Based on the results of parent surveys, two comparison groups were formed. The main group included 18 first-formers (7 boys and 11 girls) who were born as a result of complicated delivery. The control group included 30 children (18 boys and 12 girls) with a favourable course of the perinatal period. To assess higher mental functions, we determined the level of short-term memory development, intelligence, and adjustment of the pace of activity. **Results.** The study showed that first-formers born as a result of complicated delivery have certain psychophysiological features that can cause difficulties in schooling. In particular, they have a lower rate of operational activity ($p = 0.026$), which may be evidence of problems with sensory information processing and immaturity of the control functions of the brain. In addition, these children differ significantly from their peers in terms of the development of verbal intelligence ($p = 0.001$), which indicates particular vulnerability of the child's speech functions to the factors of perinatal dysontogenesis.

Keywords: 7–8-year-old children, late effects of complicated delivery, dysontogenesis, psychophysiological development, higher mental functions, intelligence, short-term memory, information processing speed.

Received 12 September 2022

Accepted 20 December 2022

Published 10 April 2023

Поступила 12.09.2022

Принята 20.12.2022

Опубликована 10.04.2023

Corresponding author: Mikhail Kunavin, address: nab. Severnoy Dviny 17, Arkhangelsk, 163002, Russian Federation; e-mail: m.kunavin@narfu.ru

For citation: Kunavin M.A., Farkova A.A., Cherkasova A.S., Chub I.S., Boreyko A.P. Effect of Complicated Delivery on the Development of Higher Mental Functions in Children Aged 7–8 Years (Exemplified by First-Formers Living in Arkhangelsk). *Journal of Medical and Biological Research*, 2023, vol. 11, no. 2, pp. 142–152. DOI: 10.37482/2687-1491-Z137

УДК [612.512+577.121]:796.92

DOI: 10.37482/2687-1491-Z136

ВЛИЯНИЕ ПИЩЕВОГО ТЕРМОГЕНЕЗА НИЗКОКАЛОРИЙНОЙ УГЛЕВОДНОЙ НАГРУЗКИ НА ЭНЕРГОТРАТЫ ПОКОЯ

Е.А. Бушманова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1896-2879>

Т.П. Логинова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7003-6664>

А.Ю. Людина** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4849-4735>

*Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук,
ФИЦ Коми НЦ УрО РАН
(Республика Коми, г. Сыктывкар)

**Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина
(Республика Коми, г. Сыктывкар)

Основной обмен отличается от энергозатрат покоя менее чем на 10 % в силу измерений последнего в сходных условиях, но после низкокалорийной пищевой нагрузки. В настоящее время оба термина используются взаимозаменяемо, предпочтение отдается энергозатратам покоя. Однако велоэргометрический тест «до отказа», часто применяемый в оценке физической работоспособности спортсменов высокой квалификации, не должен проводиться после 12-часового голодания. В связи с этим перед тестированием участники потребляют стандартизированный низкокалорийный углеводный завтрак, что, по предположению авторов статьи, не искажает получаемые значения энергозатрат покоя. Поэтому **целью** исследования было определить влияние стандартизированной углеводной нагрузки на энергозатраты покоя и состав тела. **Материалы и методы.** У здоровых юношей ($n = 10$) проведены: антропометрия и анализ состава тела с помощью системы ACCUNIQ BC380; измерение энергозатрат покоя методом непрямой калориметрии; расчет термогенеза тестового (низкокалорийного углеводного) завтрака как разницы между энергозатратами покоя натощак и постпрандиальным обменом. **Результаты.** Исследование показало, что пищевая нагрузка (250–300 ккал) с высоким содержанием углеводов (91 %) не оказывает значимого влияния на энергозатраты покоя. Пищевой термогенез тестового завтрака составил $36,0 \pm 5,7$ ккал, что увеличило энергозатраты покоя ($1887,2 \pm 111,7$ ккал) на 2 % по сравнению с исходным уровнем основного метаболизма ($1851,2 \pm 106,0$ ккал). У обследованных юношей энергозатраты покоя варьировали в зависимости от количества общей воды в организме ($p = 0,038$), жировой массы ($p = 0,021$), а также от энергетических субстратов (углеводов), полученных с пищей ($p = 0,046$). Таким образом, в исследованиях людей, в т. ч. спортсменов, допустимо проводить измерение энергозатрат покоя после углеводного завтрака, калорийность которого не превышает 300 ккал.

Ключевые слова: энергозатраты покоя, пищевой термогенез, основной обмен, углеводный завтрак, непрямая калориметрия, состав тела, биоимпедансный анализ.

Ответственный за переписку: Бушманова Екатерина Андреевна, адрес: 167982, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д. 50; e-mail: katerinabushmanova@mail.ru

Для цитирования: Бушманова Е.А., Логинова Т.П., Людина А.Ю. Влияние пищевого термогенеза низкокалорийной углеводной нагрузки на энергозатраты покоя // Журн. мед.-биол. исследований. 2023. Т. 11, № 2. С. 153–161. DOI: 10.37482/2687-1491-Z136

Общий суточный расход энергии человека складывается из двух основных компонентов: энерготрат покоя (ЭТП), составляющих около 60–70 %, и энерготрат вне покоя, которые включают термический эффект пищи (до 10 %) и энерготраты физической активности (15–20 %) [1–4].

Как известно, основной обмен (ОО) является самым большим компонентом суточных энерготрат и представляет минимальное количество энергии, необходимое для поддержания основных физиологических функций организма в состоянии покоя. Значение ОО отличается от ЭТП менее чем на 10 % в силу измерения последнего в сходных условиях, но после низкокалорийной пищевой нагрузки. В литературе термины используются взаимозаменяемо, однако предпочтение отдается ЭТП [2, 4–6].

Пищевой термогенез (ПТ) наряду с такими параметрами, как ЭТП и энерготраты физической активности, является важной частью суточных энерготрат. При этом если ЭТП отражают интенсивность энергетического обмена в целом, то ПТ – физиологические и метаболические особенности усвоения макронутриентов [2, 7]. Интенсивность и продолжительность ПТ определяются количеством и химическим составом потребленной пищи. Так, ПТ увеличивает ЭТП в среднем на 5–10 % для углеводов, 0–5 % для жиров и 20–30 % для белков [2, 8]. Учитывая это, ПТ, как и ОО, можно рассматривать в

качестве индивидуального показателя энергетического обмена, а особенности термогенеза основных макронутриентов целесообразно использовать как дополнительный критерий оценки метаболического или энергетического статуса [1].

На сегодняшний день «золотым стандартом» определения расхода энергии является метод непрямой калориметрии [5, 9, 10], применяемый для оценки ОО с соблюдением стандартизированных условий, главное из которых – измерение натошак [2, 4]. Однако велоэргометрический тест «до отказа», часто используемый в оценке физической работоспособности спортсменов высокой квалификации, не должен проводиться после 12-часового голодания. Поэтому такое тестирование сопровождается стандартизированным низкокалорийным углеводным завтраком, что, по нашим предположениям, не искажает получаемые значения ЭТП. В дополнение к этому измерение ЭТП проводится в сочетании с биоимпедансометрией, что предоставляет дополнительные информативные показатели физической работоспособности [11]. В связи с этим целью исследования было определение влияния стандартизированной углеводной нагрузки на ЭТП и состав тела.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 10 здоровых юношей (средний возраст – 19,9±1,6 лет, рост – 177,9±7,5 см), студентов-медиков. Антропометрическая характеристика выборки представлена в *табл. 1*.

Таблица 1

**АНТРОПОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ЮНОШЕЙ
ДО И ПОСЛЕ ПИЩЕВОЙ НАГРУЗКИ (стандартизированный углеводный завтрак), $M \pm SD$**
**ANTHROPOMETRIC CHARACTERISTICS OF THE SUBJECTS
BEFORE AND AFTER A FOOD INTAKE (standardized high-carbohydrate breakfast), $M \pm SD$**

Показатель	До тестового завтрака	После тестового завтрака
Масса тела, кг	73,5±17,8	73,7±17,8*
Индекс массы тела, кг/м ²	23,0±4,2	23,1±4,2
Жировая масса, %	17,6±6,9	18,4±7,1

Примечание: * – установлены статистически значимые отличия по критерию Уилкоксона ($p < 0,05$).

Критериями допуска к исследованию являлись возраст (от 18 до 33 лет), отсутствие вредных привычек, острых и хронических заболеваний, признаков ОРВИ. Протокол исследования рассмотрен и одобрен локальным комитетом по биоэтике Института физиологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, обследуемые дали информированное согласие на участие. Все процедуры проводились в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации 1964 года (в редакции 2013 года).

Антропометрию, включая измерение состава тела методом биоэлектрического импеданса, осуществляли с помощью системы ACCUNIQ BC380 (Южная Корея). Исследование проводили утром, натощак и после стандартизированной пищевой нагрузки, в положении стоя на платформе анализатора, при этом использовали встроенный ультразвуковой антропометр, электроды для рук и голеностопных суставов.

ЭТП исследовали методом непрямой калориметрии с помощью эргоспирометрической системы Охусон Pro (Германия) с регистрацией концентраций потребляемого O_2 , выдыхаемого CO_2 , дыхательного коэффициента (ДК), а также с определением скорости окисления метаболических субстратов (углеводов, жиров и белков) с помощью индивидуальной лицевой маски.

Участникам накануне исследования было рекомендовано ограничить тяжелые физические нагрузки и поздний ужин, а также воздержаться от кофеина. Исследование проводили утром, после 8-часового сна, в состоянии полного физического покоя и при отсутствии каких-либо внешних раздражителей, в полутемной тихой комнате при комфортной температуре (23 °C). Обследуемого помещали на кушетку, предварительно закрепив на его лице маску. Затем участнику давали время для адаптации (10–20 мин), чтобы успокоиться и освоиться. После нормализации ДК (0,80–0,86) выполняли измерение в течение 5–10 мин.

После проведенного натощак измерения ЭТП испытуемым предлагали стандартизированный углеводный завтрак (банан – 1 шт., галеты – 3–5 шт., черный чай без сахара – 200 мл), калорийность которого составляла 250–300 ккал на порцию. Химический состав завтрака (% от калорийности): белки – 8, жиры – 1, углеводы – 91. Завтрак длился около 10 мин. По истечении 90 мин после стандартизированного углеводного завтрака проводили повторное измерение ЭТП. Термогенез тестового завтрака рассчитывали как разницу между ЭТП натощак и постпрандиальным обменом.

Данное исследование было разделено на два дня. В день обследования по 5 человек, и временной промежуток между одним и тем же испытуемым (голодным и сытым) методически составил 90 мин, что соответствует второму гипергликемическому пику на инсулиновой кривой после еды. Также учитывали, что некоторым участникам требовалось больше времени для адаптации и нормализации ДК. В дни обследования время ожидания момента велоэргометрического тестирования после низкокалорийного углеводного завтрака совпадало с временным отрезком в 90 мин.

Данные обрабатывали в программе Statistica (версия 12.6, StatSoft Inc, 2015). Результаты представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Нормальность распределения проверяли критерием Шапиро–Уилка. Значимость различий между показателями оценивали с помощью непараметрического критерия Уилкоксона. Корреляционный анализ проводили по Спирмену. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В данной статье мы изучали влияние ПТ на значения ЭТП. ПТ стандартизированного углеводного завтрака составил $36,0 \pm 5,7$ ккал, т. е. 13 % от его калорийности. У 70 % обследуемых наблюдалось увеличение ЭТП вследствие ПТ, тем не менее

значимые отличия были обнаружены только между некоторыми показателями состава тела (табл. 2).

от ПТ показал незначительное уменьшение количества белков ($p = 0,042$) и, напротив, увеличение содержания общей воды ($p = 0,038$),

Таблица 2

ЗАВИСИМОСТЬ ЭНЕРГООБМЕНА И СОСТАВА ТЕЛА ОБСЛЕДУЕМЫХ ЮНОШЕЙ ОТ ПИЩЕВОГО ТЕРМОГЕНЕЗА СТАНДАРТИЗИРОВАННОГО УГЛЕВОДНОГО ЗАВТРАКА, $M \pm SD$
DEPENDENCE OF RESTING ENERGY EXPENDITURE AND BODY COMPOSITION OF THE SUBJECTS ON THE THERMIC EFFECT OF A STANDARDIZED HIGH-CARBOHYDRATE BREAKFAST, $M \pm SD$

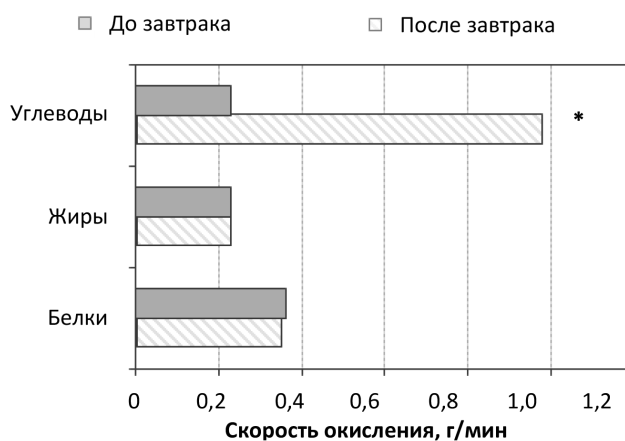
Показатель	До тестового завтрака	После тестового завтрака
ЭТП, ккал	1851,2±106,0	1887,2±111,7
Общая вода, л	43,4±7,2	43,7±7,4*
Белки, кг	11,8±2,1	11,7±2,0*
Жировая масса тела, кг	13,8±9,2	14,4±9,6*
Безжировая масса тела, кг	58,6±10,3	59,3±10,0

Примечание: * – установлены статистически значимые отличия по критерию Уилкоксона ($p < 0,05$).

ЭТП у юношей после тестового завтрака (1887,2±111,7 ккал) незначительно увеличились ($p = 0,332$) по сравнению с исходным уровнем (1851,2±106,0 ккал). Сравнительный анализ показателей состава тела в зависимости

а также жировой массы ($p = 0,021$) после приема стандартизированного углеводного завтрака.

Была оценена скорость окисления основных энергетических субстратов (см. рисунок)



Скорость окисления энергетических субстратов в организме обследуемых юношей до и после стандартизированного углеводного завтрака (* – установлены статистически значимые отличия по критерию Уилкоксона ($p < 0,05$))

Energy substrate oxidation rate in the subjects before and after a standardized high-carbohydrate breakfast (* – statistically significant differences were established according to the Wilcoxon signed-rank test ($p < 0,05$))

до и после тестового завтрака (через 90 мин после приема пищи): скорость окисления жиров не изменилась ($p = 0,493$), белков – незначительно уменьшилась ($p = 0,227$), а углеводов – увеличилась в 4 раза ($p = 0,046$).

Обсуждение. При проведении однодневного теста «до отказа» на велоэргометрической системе мы придерживаемся отработанного протокола, который не предусматривает перерыв между исследованием ОО и энерготрат физической нагрузки (измерения происходят последовательно). Поэтому перед тестированием на велоэргометре каждый обследуемый принимает стандартизированный углеводный завтрак (250–300 ккал). В связи с этим возникло предположение, что ПТ низкокалорийной углеводной нагрузки вносит минимальный вклад в ЭТП. В нашем исследовании ЭТП незначительно увеличились после тестового завтрака, тем не менее статистически значимых отличий не было обнаружено ($p = 0,332$), что может быть связано как с малой выборкой обследуемых, так и с низким количеством углеводов в составе тестового завтрака.

Установлено, что независимо от состава пищи повышенное энергопотребление (ЭП) приводит к увеличению энергообмена [12]. После приема пищи интенсивность обмена веществ и энерготраты организма возрастают по сравнению с уровнем ОО в строгой зависимости от химического состава потребляемой пищи [2, 8]. Ранее было показано [13], что пищевая нагрузка, содержащая от 200 до 1000 ккал, приводит к повышению ЭТП примерно на 10 % по сравнению с ОО в результате ПТ через 1 ч после приема пищи. В другом исследовании сравнение ЭП разной калорийности (450, 1000 и 1500 ккал) показало увеличение ЭТП на 9, 21 и 33,5 % от исходного уровня соответственно [12].

Аналогичные работы сравнивали низкокалорийное ЭТП с высоким содержанием жиров (195 ккал) и высококалорийное ЭП с низким содержанием жиров (700 ккал), в результате обнаружены более высокие значения ПТ при высококалорийном ЭП [14, 15]. При сравнении

ЭП с одинаковой калорийностью, но высокой долей углеводов и жиров было выявлено, что ПТ на 96 % выше для высокоуглеводного [16] и на 16 % больше для высокожирового [17] ЭП по сравнению с исходным уровнем. Схожее исследование, проведенное среди здоровых молодых мужчин, также показало, что ПТ на 32 % выше при ЭП с высоким содержанием углеводов по сравнению с высокожировым ЭП [18]. Таким образом, углеводный компонент питания вносит более существенный вклад в ПТ по сравнению с жировым.

При этом независимо от возраста и состава тела во время аэробных нагрузок умеренной интенсивности эффекты приема белковой пищи минимальны или полностью сводятся на нет [13], что позволяет обследовать спортсменов в ненатощаковом состоянии, при условии потребления перед обследованием углеводной пищи, ПТ которой варьирует от 5 до 10 %.

Одним из важных предикторов ЭТП является состав тела, оцениваемый путем биоимпедансного анализа [19], поэтому нами проведен сравнительный анализ показателей состава тела до и после тестового завтрака (табл. 2).

Базальный метаболизм – конституциональный признак, который отражает интенсивность энергетического обмена. Среди наиболее значимых детерминант базального обмена выделяют такие параметры организма, как масса тела, рост, возраст и пол, охватывающие около 70 % вариабельности энерготрат. У спортсменов или физически активных людей ЭТП варьируют в зависимости от состава тела, особенно от безжировой массы [4, 13]. В подтверждение этого нами была обнаружена корреляция между ЭТП и безжировой массой тела ($r_s = 0,9$; $p < 0,000$), количеством общей воды в организме ($r_s = 0,9$; $p < 0,000$) и жировой массой ($r_s = 0,7$; $p = 0,013$) после тестового завтрака. В то же время до пищевой нагрузки между этими показателями не было установлено корреляционных связей.

Величина ПТ зависит от химического состава пищи [20], при этом термическая реакция белков является максимальной [20], углеводы

обладают меньшим ПТ, а у жиров он самый низкий [21]. На ПТ белков влияет их аминокислотный состав, жирные кислоты способны вносить разный вклад в термогенез жиров [21]. Также интенсивность термической реакции суммарных углеводов пищи зависит от их состава. При измерении ЭТП в натошачковом состоянии в энергообмен в основном включены жиры ($p = 0,006$), а после пищевой нагрузки, содержащей 91 % углеводов, 8 % белков и 1 % жиров от калорийности стандартизированного завтрака, происходит сдвиг в сторону окисления углеводов (см. рисунок). При этом известно, что пиковое значение ПТ приходится на временную точку 60 мин после приема пищи [13].

Результаты настоящего исследования показали, что пищевая нагрузка с высоким содержанием углеводов (91 %) оказывает минимальное влияние на ЭТП и потому допустима в обследовании спортсменов. ПТ тестового

завтрака составил $36,0 \pm 5,7$ ккал, что увеличило ЭТП на 2 % по сравнению с исходным уровнем основного метаболизма. Установлено, что ЭТП у здоровых юношей варьируют в зависимости от количества общей воды в организме ($p = 0,038$), жировой массы ($p = 0,021$), а также от вида энергетических субстратов, полученных с пищей. Данное исследование подтверждает, что ЭТП, измеренные после низкокалорийной (до 300 ккал) пищевой нагрузки с высоким содержанием углеводов, не отличаются от ОО, поэтому стандартизированный углеводный завтрак будет использоваться нами в дальнейших исследованиях энерготрат.

Финансирование. Исследование проведено за счет средств субсидии на выполнение государственного задания № ГР1021051201877-3-3.1.8 (2022–2026 годы).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Westertep K.R. Physical Activity and Physical Activity Induced Energy Expenditure in Humans: Measurement, Determinants, and Effects // *Front. Physiol.* 2013. Vol. 4. Art. № 90. DOI: [10.3389/fphys.2013.00090](https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00090)
2. Redondo R.B. Resting Energy Expenditure: Assessment Methods and Applications // *Nutr. Hosp.* 2015. Vol. 31, suppl. 3. P. 245–254. DOI: [10.3305/nh.2015.31.sup3.8772](https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.sup3.8772)
3. MacLean P.S., Bergouignan A., Cornier M.-A., Jackman M.R. Biology's Response to Dieting: The Impetus for Weight Regain // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011. Vol. 301, № 1. P. R581–R600. DOI: [10.1152/ajpregu.00755.2010](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00755.2010)
4. Levine J.A. Measurement of Energy Expenditure // *Public Health Nutr.* 2005. Vol. 8, № 7A. P. 1123–1132. DOI: [10.1079/phn2005800](https://doi.org/10.1079/phn2005800)
5. MacKenzie-Shalders K., Kelly J.T., So D., Coffey V.G., Byrne N.M. The Effect of Exercise Interventions on Resting Metabolic Rate: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J. Sports Sci.* 2020. Vol. 38, № 14. P. 1635–1649. DOI: [10.1080/02640414.2020.1754716](https://doi.org/10.1080/02640414.2020.1754716)
6. Wasserfurth P., Palmowski J., Hahn A., Krüger K. Reasons for and Consequences of Low Energy Availability in Female and Male Athletes: Social Environment, Adaptations, and Prevention // *Sports Med. Open.* 2020. Vol. 6, № 1. Art. № 44. DOI: [10.1186/s40798-020-00275-6](https://doi.org/10.1186/s40798-020-00275-6)
7. Егоренкова Н.П. Влияние химического состава готовых блюд на пищевой термогенез // *Мед. акад. журн.* 2016. Т. 16, № 4. С. 210–211.
8. Morris A.L., Mohiuddin S.S. *Biochemistry, Nutrients* // StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2022.
9. Purcell S.A., Johnson-Stoklossa C., Braga Tibaes J.R., Frankish A., Elliott S.A., Padwal R., Prado C.M. Accuracy and Reliability of a Portable Indirect Calorimeter Compared to Whole-Body Indirect Calorimetry for Measuring Resting Energy Expenditure // *Clin. Nutr. ESPEN.* 2020. Vol. 39. P. 67–73. DOI: [10.1016/j.clnesp.2020.07.017](https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.07.017)
10. Jagim A.R., Camic C.L., Kisiolek J., Luedke J., Erickson J., Jones M.T., Oliver J.M. Accuracy of Resting Metabolic Rate Prediction Equations in Athletes // *J. Strength Cond. Res.* 2018. Vol. 32, № 7. P. 1875–1881. DOI: [10.1519/JSC.0000000000002111](https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000002111)

11. Vargas M., Lancheros L., Barrera M.P. Energy Expenditure in Repose Related to Body Composition in Adults // Rev. Fac. Med. 2011. Vol. 59, suppl. 1. P. 43–58.
12. Calcagno M., Kahleova H., Alwarith J., Burgess N.N., Flores R.A., Busta M.L., Barnard N.D. The Thermic Effect of Food: A Review // J. Am. Coll. Nutr. 2019. Vol. 38, № 6. P. 547–551. DOI: [10.1080/07315724.2018.1552544](https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1552544)
13. Binns A., Gray M., Di Brezzo R. Thermic Effect of Food, Exercise, and Total Energy Expenditure in Active Females // J. Sci. Med. Sport. 2015. Vol. 18, № 2. P. 204–208. DOI: [10.1016/j.jsams.2014.01.008](https://doi.org/10.1016/j.jsams.2014.01.008)
14. Martin A., Normand S., Sothier M., Peyrat J., Louche-Pelissier C., Laville M. Is Advice for Breakfast Consumption Justified? Results from a Short-Term Dietary and Metabolic Experiment in Young Healthy Men // Br. J. Nutr. 2000. Vol. 84, № 3. P. 337–344. DOI: [10.1017/s0007114500001616](https://doi.org/10.1017/s0007114500001616)
15. Quatela A., Callister R., Patterson A., MacDonald-Wicks L. The Energy Content and Composition of Meals Consumed After an Overnight Fast and Their Effects on Diet Induced Thermogenesis: A Systematic Review, Meta-Analyses and Meta-Regressions // Nutrients. 2016. Vol. 8, № 11. Art. № 670. DOI: [10.3390/nu8110670](https://doi.org/10.3390/nu8110670)
16. Bowden V.L., McMurray R.G. Effects of Training Status on the Metabolic Responses to High Carbohydrate and High Fat Meals // Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab. 2000. Vol. 10, № 1. P. 16–27. DOI: [10.1123/ijsnem.10.1.16](https://doi.org/10.1123/ijsnem.10.1.16)
17. Thyfault J.P., Richmond S.R., Carper M.J., Pottleiger J.A., Hulver M.W. Postprandial Metabolism in Resistance-Trained versus Sedentary Males // Med. Sci. Sports Exerc. 2004. Vol. 36, № 4. P. 709–716. DOI: [10.1249/01.MSS.0000121946.98885.F5](https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000121946.98885.F5)
18. Nagai N., Sakane N., Moritani T. Metabolic Responses to High-Fat or Low-Fat Meals and Association with Sympathetic Nervous System Activity in Healthy Young Men // J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo). 2005. Vol. 51, № 5. P. 355–360. DOI: [10.3177/jnsv.51.355](https://doi.org/10.3177/jnsv.51.355)
19. Marra M., Di Vincenzo O., Cioffi I., Sammarco R., Morlino D., Scalfi L. Resting Energy Expenditure in Elite Athletes: Development of New Predictive Equations Based on Anthropometric Variables and Bioelectrical Impedance Analysis Derived Phase Angle // J. Int. Soc. Sports Nutr. 2021. Vol. 18, № 1. Art. № 68. DOI: [10.1186/s12970-021-00465-x](https://doi.org/10.1186/s12970-021-00465-x)
20. Westerterp-Plantenga M.S., Nieuwenhuizen A., Tomé D., Soenen S., Westerterp K.R. Dietary Protein, Weight Loss, and Weight Maintenance // Annu. Rev. Nutr. 2009. Vol. 29. P. 21–41. DOI: [10.1146/annurev-nutr-080508-141056](https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-080508-141056)
21. Ruddick-Collins L.C., Flanagan A., Johnston J.D., Morgan P.J., Johnstone A.M. Circadian Rhythms in Resting Metabolic Rate Account for Apparent Daily Rhythms in the Thermic Effect of Food // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2022. Vol. 107, № 2. P. e708–e715. DOI: [10.1210/clinem/dgab654](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab654)

References

1. Westerterp K.R. Physical Activity and Physical Activity Induced Energy Expenditure in Humans: Measurement, Determinants, and Effects. *Front. Physiol.*, 2013, vol. 4. Art. no. 90. DOI: [10.3389/fphys.2013.00090](https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00090)
2. Redondo R.B. Resting Energy Expenditure: Assessment Methods and Applications. *Nutr. Hosp.*, 2015, vol. 31, suppl. 3, pp. 245–254. DOI: [10.3305/nh.2015.31.sup3.8772](https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.sup3.8772)
3. MacLean P.S., Bergouignan A., Cornier M.-A., Jackman M.R. Biology's Response to Dieting: The Impetus for Weight Regain. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2011, vol. 301, no. 3, pp. R581–R600. DOI: [10.1152/ajpregu.00755.2010](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00755.2010)
4. Levine J.A. Measurement of Energy Expenditure. *Public Health Nutr.*, 2005, vol. 8, no. 7A, pp. 1123–1132. DOI: [10.1079/phn2005800](https://doi.org/10.1079/phn2005800)
5. MacKenzie-Shalders K., Kelly J.T., So D., Coffey V.G., Byrne N.M. The Effect of Exercise Interventions on Resting Metabolic Rate: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Sports Sci.*, 2020, vol. 38, no. 14, pp. 1635–1649. DOI: [10.1080/02640414.2020.1754716](https://doi.org/10.1080/02640414.2020.1754716)
6. Wasserfurth P., Palmowski J., Hahn A., Krüger K. Reasons for and Consequences of Low Energy Availability in Female and Male Athletes: Social Environment, Adaptations, and Prevention. *Sports Med. Open*, 2020, vol. 6, no. 1. Art. no. 44. DOI: [10.1186/s40798-020-00275-6](https://doi.org/10.1186/s40798-020-00275-6)
7. Egorenkova N.P. Vliyanie khimicheskogo sostava gotovykh blyud na pishchevoy termogenez [Influence of the Chemical Composition of Ready Meals on Diet-Induced Thermogenesis]. *Meditinskii akademicheskii zhurnal*, 2016, vol. 16, no. 4, pp. 210–211.
8. Morris A.L., Mohiuddin S.S. Biochemistry, Nutrients. *StatPearls*. Treasure Island, 2022.
9. Purcell S.A., Johnson-Stoklossa C., Braga Tibaes J.R., Frankish A., Elliott S.A., Padwal R., Prado C.M. Accuracy and Reliability of a Portable Indirect Calorimeter Compared to Whole-Body Indirect Calorimetry for Measuring Resting Energy Expenditure. *Clin. Nutr. ESPEN*, 2020, vol. 39, pp. 67–73. DOI: [10.1016/j.clnesp.2020.07.017](https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.07.017)

10. Jagim A.R., Camic C.L., Kisiolek J., Luedke J., Erickson J., Jones M.T., Oliver J.M. Accuracy of Resting Metabolic Rate Prediction Equations in Athletes. *J. Strength Cond. Res.*, 2018, vol. 32, no. 7, pp. 1875–1881. DOI: [10.1519/JSC.0000000000002111](https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000002111)
11. Vargas M., Lancheros L., Barrera M.P. Energy Expenditure in Repose Related to Body Composition in Adults. *Rev. Fac. Med.*, 2011, vol. 59, suppl. 1, pp. 43–58.
12. Calcagno M., Kahleova H., Alwarith J., Burgess N.N., Flores R.A., Busta M.L., Barnard N.D. The Thermic Effect of Food: A Review. *J. Am. Coll. Nutr.*, 2019, vol. 38, no. 6, pp. 547–551. DOI: [10.1080/07315724.2018.1552544](https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1552544)
13. Binns A., Gray M., Di Brezzo R. Thermic Effect of Food, Exercise, and Total Energy Expenditure in Active Females. *J. Sci. Med. Sport*, 2015, vol. 18, no. 2, pp. 204–208. DOI: [10.1016/j.jsams.2014.01.008](https://doi.org/10.1016/j.jsams.2014.01.008)
14. Martin A., Normand S., Sothier M., Peyrat J., Louche-Pelissier C., Laville M. Is Advice for Breakfast Consumption Justified? Results from a Short-Term Dietary and Metabolic Experiment in Young Healthy Men. *Br. J. Nutr.*, 2000, vol. 84, no. 3, pp. 337–344. DOI: [10.1017/s0007114500001616](https://doi.org/10.1017/s0007114500001616)
15. Quatela A., Callister R., Patterson A., MacDonald-Wicks L. The Energy Content and Composition of Meals Consumed After an Overnight Fast and Their Effects on Diet Induced Thermogenesis: A Systematic Review, Meta-Analyses and Meta-Regressions. *Nutrients*, 2016, vol. 8, no. 11. Art. no. 670. DOI: [10.3390/nu8110670](https://doi.org/10.3390/nu8110670)
16. Bowden V.L., McMurray R.G. Effects of Training Status on the Metabolic Responses to High Carbohydrate and High Fat Meals. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.*, 2000, vol. 10, no. 1, pp. 16–27. DOI: [10.1123/ijsnem.10.1.16](https://doi.org/10.1123/ijsnem.10.1.16)
17. Thyfault J.P., Richmond S.R., Carper M.J., Potteiger J.A., Hulver M.W. Postprandial Metabolism in Resistance-Trained versus Sedentary Males. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 2004, vol. 36, no. 4, pp. 709–716. DOI: [10.1249/01.MSS.0000121946.98885.F5](https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000121946.98885.F5)
18. Nagai N., Sakane N., Moritani T. Metabolic Responses to High-Fat or Low-Fat Meals and Association with Sympathetic Nervous System Activity in Healthy Young Men. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*, 2005, vol. 51, no. 5, pp. 355–360. DOI: [10.3177/jnsv.51.355](https://doi.org/10.3177/jnsv.51.355)
19. Marra M., Di Vincenzo O., Cioffi I., Sammarco R., Morlino D., Scalfi L. Resting Energy Expenditure in Elite Athletes: Development of New Predictive Equations Based on Anthropometric Variables and Bioelectrical Impedance Analysis Derived Phase Angle. *J. Int. Soc. Sports Nutr.*, 2021, vol. 18, no. 1. Art. no. 68. DOI: [10.1186/s12970-021-00465-x](https://doi.org/10.1186/s12970-021-00465-x)
20. Westerterp-Plantenga M.S., Nieuwenhuizen A., Tomé D., Soenen S., Westerterp K.R. Dietary Protein, Weight Loss, and Weight Maintenance. *Annu. Rev. Nutr.*, 2009, vol. 29, pp. 21–41. DOI: [10.1146/annurev-nutr-080508-141056](https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-080508-141056)
21. Ruddick-Collins L.C., Flanagan A., Johnston J.D., Morgan P.J., Johnstone A.M. Circadian Rhythms in Resting Metabolic Rate Account for Apparent Daily Rhythms in the Thermic Effect of Food. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2022, vol. 107, no. 2, pp. e708–e715. DOI: [10.1210/clinem/dgab654](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab654)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z136

Ekaterina A. Bushmanova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1896-2879>
Tat'yana P. Loginova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7003-6664>
Aleksandra Yu. Lyudinina** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4849-4735>

*Institute of Physiology of Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
(Syktyvkar, Komi Republic, Russian Federation)
**Pitirim Sorokin Syktyvkar State University
(Syktyvkar, Komi Republic, Russian Federation)

THE THERMIC EFFECT OF LOW-CALORIE CARBOHYDRATE INTAKE ON RESTING ENERGY EXPENDITURE

Basal metabolic rate (BMR) differs from resting energy expenditure (REE) by less than 10 %, the latter being measured under similar conditions, but after a low-calorie meal. Presently, the two terms are used interchangeably, although *resting energy expenditure* is the preferred one. However, the cycling

to exhaustion test commonly used in assessing the physical performance of elite athletes should not follow a 12-hour fasting. Consequently, the subjects are given a standardized low-calorie high-carbohydrate breakfast before the test, which, according to the authors, does not distort the obtained REE values. Therefore, the **aim** of this study was to determine the thermic effect of a standardized high-carbohydrate meal on resting energy expenditure and body composition. **Materials and methods.** The anthropometry and body composition were analysed in healthy young men ($n = 10$) using the ACCUNIQ BC380 system; REE was assessed using indirect calorimetry; the thermic effect of a low-calorie high-carbohydrate breakfast was calculated as a difference between fasting REE and postprandial metabolism. **Results.** The research showed that a high-carbohydrate (91 %) food intake (250–300 kcal) produces no significant effect on REE. The meal's thermic effect was 36.0 ± 5.7 kcal, which increased REE (1887.2 ± 111.7 kcal) by 2 % compared to baseline BMR (1851.2 ± 106.0 kcal). In the subjects, REE varied depending on the total amount of water in the body ($p = 0.038$), fat mass ($p = 0.021$), and energy substrate (carbohydrate) intake ($p = 0.046$). Thus, in people, including athletes, it is acceptable to measure REE after a high-carbohydrate breakfast that does not exceed 300 kcal.

Keywords: *resting energy expenditure, thermic effect of food, basal metabolism, high-carbohydrate breakfast, indirect calorimetry, body composition, bioimpedance analysis.*

Received 20 September 2022

Accepted 14 December 2022

Published 18 April 2023

Поступила 20.09.2022

Принята 14.12.2022

Опубликована 18.04.2023

Corresponding author: Ekaterina Bushmanova, *address:* ul. Pervomayskaya 50, Syktyvkar, 167982, Respublika Komi, Russian Federation; *e-mail:* katerinabushmanova@mail.ru

For citation: Bushmanova E.A., Loginova T.P., Lyudinina A.Yu. Thermic Effect of Low-Calorie Carbohydrate Intake on Resting Energy Expenditure. *Journal of Medical and Biological Research*, 2023, vol. 11, no. 2, pp. 153–161. DOI: 10.37482/2687-1491-Z136

УДК 576.38:577.215.3:616.36-004

DOI: 10.37482/2687-1491-Z142

УРОВЕНЬ мРНК ГЕНА *Nos2* КАК МАРКЕР ФИБРОГЕНЕЗА ПЕЧЕНИ КРЫС, ИНДУЦИРОВАННОГО ТИОАЦЕТАМИДОМ

Е.И. Лебедева* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1309-4248>

А.С. Бабенко** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5513-970X>

А.Т. Щастный* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2796-4240>

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет
(Республика Беларусь, г. Витебск)

**Белорусский государственный медицинский университет
(Республика Беларусь, Минск)

Цель работы – оценка потенциала использования уровня мРНК гена *Nos2* в качестве маркера фиброгенеза у крыс на различных стадиях фиброза и цирроза печени, вызванных тиацетамидом. **Материалы и методы.** В эксперименте использовали 117 половозрелых крыс-самцов Wistar массой 190–210 г. Фиброз и цирроз печени индуцировали раствором тиацетамида (путем введения в желудок с помощью зонда в дозе 200 мг на 1 кг массы тела животного 2 раза в неделю). Динамику процесса изучали в 9 временных точках в течение 17 недель. Уровень мРНК гена *Nos2* в печени выявляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Степень фиброза определяли в гистологических срезах, окрашенных по методу Маллори, согласно полуколичественной шкале K.G. Ishak. **Результаты.** В печени животных на протяжении всего эксперимента мРНК гена *Nos2* практически не реагировала на фиброгенез, индуцированный тиацетамидом. На начальной стадии фиброза (F1) отмечалось незначительное увеличение уровня мРНК гена *Nos2* – в пределах 5 %. Интенсивное развитие фиброза (F2–F4/F5) и увеличение выработки компонентов внеклеточного матрикса сопровождалось ростом уровня мРНК гена *Nos2* с пиковым значением, в 1,69 раза ($p < 0,05$) превышающим стартовое (значение контрольной группы). В точке перехода фиброза в цирроз (F5) наблюдалось снижение уровня мРНК гена-мишени, а на стадии достоверного цирроза (F6) – последующее падение данного показателя ниже стартового. Таким образом, согласно полученным данным, наибольшим потенциалом в качестве маркера фиброгенеза печени мРНК гена *Nos2* обладает на стадии развитого фиброза, однако не может выступать как маркер на ранних его стадиях. Также невозможно использовать уровень мРНК гена *Nos2* в качестве маркерного параметра при оценке степени цирроза и динамики его развития.

Ключевые слова: печень крысы, тиацетамид, маркеры фиброгенеза печени, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, экспрессия мРНК *Nos2*.

Монооксид азота (NO) представляет собой сигнальную молекулу, выполняющую определенные функции в периоды роста, дифференцировки и апоптоза клеток. Признана его роль в патогенезе многих заболеваний [1, 2]. NO синтезируется тремя изоформами NO-синтаз (NOS).

Ответственный за переписку: Лебедева Елена Ивановна, адрес: 210009, Республика Беларусь, г. Витебск, просп. Фрунзе, д. 27; e-mail: lebedeva.ya-elenale2013@yandex.ru

Для цитирования: Лебедева Е.И., Бабенко А.С., Щастный А.Т. Уровень мРНК гена *Nos2* как маркер фиброгенеза печени крыс, индуцированного тиацетамидом // Журн. мед.-биол. исследований. 2023. Т. 11, № 2. С. 162–173. DOI: 10.37482/2687-1491-Z142

Две изоформы NOS (нейрональная nNOS/NOS1 и эндотелиальная eNOS/NOS3) являются конститутивными, а третья – индуцибельной (iNOS/NOS2). При физиологической норме экспрессия белка NOS2 в большинстве клеток отсутствует, индуцируется она бактериальными липополисахаридами и воспалительными цитокинами [2, 3].

В здоровой печени небольшое количество NO, синтезируемое NOS3, необходимо для поддержания гомеостаза и защиты от патологических состояний. NO, продуцируемый NOS2, вовлечен в патогенез многих заболеваний данного органа, включая фиброз, и образуется преимущественно в гепатоцитах и звездчатых макрофагах (клетки Купфера) [4, 5]. Несколькими годами ранее сообщалось о синтезе NOS2 и другими клетками печени: эндотелиоцитами синусоидных капилляров, перисинусоидными клетками, холангиоцитами [6].

У пациентов с вирусным гепатитом выявлена положительная корреляционная связь между экспрессией белка NOS2 в печени и фиброзом [7]. В печени экспериментальных животных, содержащихся на диете с большим количеством жира, отмечено повышение экспрессии мРНК *Nos2* [8, 9]. В ряде работ показано, что повреждение печени мышей и крыс четыреххлористым углеродом (CCl₄) приводит к росту уровня мРНК *Nos2* [10–12]. Селективный ингибитор (FR260330) вызывал процесс регресса фиброза печени у крыс после перорального введения [13].

Индукция экспрессии мРНК *Nos2*, активация фермента и последующая продукция NO представляют собой многостадийный процесс, подвергающийся сложной регуляции на всех уровнях [2, 14]. Мигрирующие в печень гемопоэтические стволовые клетки костного мозга при фиброзе секретируют провоспалительные цитокины [15]. Предположительно, эти цитокины способны индуцировать синтез *Nos2* в клетках, но нельзя исключать и другие, в настоящее время не известные стимулы.

Вышеуказанные данные свидетельствуют, что *Nos2* выполняет определенную роль в фиброгенезе печени. К сожалению, молекулярно-клеточный механизм, с помощью которого *Nos2* способствует прогрессированию фиброза, до

конца не понятен. Сопоставляя данные исследователей, невозможно сделать конкретные выводы – в частности, какие клетки секретируют *Nos2* и что их побуждает к выполнению данной функции.

В данной работе мы поставили перед собой цель оценить потенциал использования уровня мРНК *Nos2* в качестве маркера фиброгенеза у крыс на различных стадиях фиброза и цирроза печени, вызванных тиоацетамидом. В изученной литературе подобные публикации отсутствуют.

Материалы и методы. В эксперименте использовали 117 половозрелых крыс-самцов Wistar массой 190–210 г. Протокол исследования был одобрен на заседании Комиссии по биоэтике и гуманному обращению с лабораторными животными при учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (протокол № 6 от 03.01.2019). Фиброз и цирроз печени у животных индуцировали свежеприготовленным раствором тиоацетамида (ТАА), который вводили в желудок с помощью зонда в дозе 200 мг на 1 кг массы тела животного 2 раза в неделю в течение 17 недель. С использованием генератора случайных чисел животных разделили на 9 групп (по 12 особей в каждой) – контрольную и 8 опытных в зависимости от длительности воздействия ТАА: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17 недель. Крысы контрольной группы получали воду без ТАА в аналогичном объеме. Во время эксперимента погибло 9 животных.

Забор биологического материала и пробоподготовка. Животных выводили из эксперимента согласно разделению по группам. Сразу после декапитации из большой левой доли печени крыс скальпелем забирали фрагменты органа диаметром не более 5 мм. Работу проводили при температуре +20 °С с жестким соблюдением временных интервалов – манипуляции с одним животным занимали 100–140 с.

После забора образцы помещали в криопробирки и далее в жидкий азот для транспортировки и хранения непосредственно до начала процедуры выделения суммарной РНК. Гомогенизацию отобранного материала осуществляли

с использованием фарфоровых ступок и пестиков в присутствии жидкого азота, не допуская размораживания ткани.

Выделение суммарной РНК и обратная транскрипция. Выделение суммарной РНК осуществляли из всех образцов каждой группы животных одновременно, с соблюдением временных рамок от группы к группе. Анализ каждой фракции клеток обладает большим потенциалом, однако в настоящем исследовании его не выполняли. Работали с навесками органа порядка 20–50 мг. Непосредственно после приготовления препараты замораживали в жидком азоте. (Многие авторы по ряду порой не зависящих от них причин опускают эту информацию или предоставляют ее в ограниченном формате, что не позволяет сделать выводы о качестве забора и первичной подготовки биоматериала.)

Суммарную РНК из исследуемых образцов печени выделяли с помощью набора реагентов «АртРНК MiniSpin» («АртБиоТех», Беларусь) согласно протоколу производителя. После этой процедуры и очистки суммарную РНК элюировали с мини-колонок с помощью свободной от РНКаз воды высокой степени очистки (сопротивление – 18,2 МОм/см), входящей в состав набора. Контроль качественных характеристик образцов выполняли путем электрофореза в агарозном геле (выборочно) без денатурирующих условий (однократный трис-ацетатный буфер, 2 %-й агарозный гель). Количество суммарной РНК после выделения определяли с помощью спектрофотометрии (длина волны – 260 нм, спектрофотометр Specord 250 (Analytic Jena, Германия)). Выборочно снимали спектр поглощения 220–340 нм.

Синтез кДНК проводили с использованием олиго-dT-праймеров и набора реагентов ArtMMLV Total («АртБиоТех») в соответствии с инструкцией производителя. Для одной реакции применяли одинаковое стартовое количество суммарной РНК – 200 нг.

Метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). При ПЦР-РВ использовали реагенты производства «Праймтех» (Беларусь). Конечный объем реак-

ционной смеси составил 25 мкл, она содержала все необходимые компоненты: 2 мМ хлорида магния, 0,1 мМ смеси дезоксинуклеотидтрифосфатов, 500 нМ олигонуклеотидов, включая зонд для ПЦР-РВ, 1,25 ед. термостабильной Taq-ДНК-полимеразы с соответствующим буферным раствором. Режим термоциклирования: +95 °С – 2 мин, затем 40 циклов: +95 °С – 5 с, +60 °С – 45 с. Детекция сигнала осуществлялась по каналу FAM после каждого цикла. В работе использовали прибор CFX96 Touch (BioRad, США). Эффективность реакций определяли с помощью метода стандартной кривой и серий разведений концентрированных образцов кДНК с шагом 5 раз. Критерием удовлетворительной эффективности считали не менее 95 %. Все реакции проводили в триплетах. В каждой экспериментальной и контрольной группе все 12 образцов анализировали отдельно для получения наибольшей достоверности и учета внутригрупповой вариации, фенотипической гетерогенности уровня экспрессии генов. Для оценки относительного уровня мРНК *Nos2* применяли метод $2^{-\Delta\Delta Ct}$.

Выбор олигонуклеотидов. Использовали олигонуклеотидные праймеры и флуоресцентно-меченые зонды, универсальные для всех альтернативных сплайс-вариантов мРНК гена-мишени, доступных в базе данных NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>). Выбор олигонуклеотидных праймеров и зондов проводили в бесплатном онлайн-приложении Primer3 v. 0.4.0 (<http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/>). Уникальность и специфичность полученных олигонуклеотидов проверяли с помощью онлайн-сервиса Blast (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>). Перечень выбранных молекулярных мишеней и кандидатов в референсные гены представлен в *табл. 1*.

В случае наличия нескольких вариантов мРНК, перед началом дизайна проводили их выравнивание с помощью бесплатного программного пакета Ugene v. 33 (UniPro, Россия). Для дизайна использовали консервативные участки последовательности мРНК (позволяющие анализировать все известные альтернативные сплайс-формы мРНК сум-

марно) с соблюдением правила о размещении одного или более олигонуклеотидов в месте соединения двух разных экзонов. По-

следовательности выбранных олигонуклеотидных праймеров и зондов представлены в табл. 2.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНА-МИШЕНИ И КАНДИДАТОВ В РЕФЕРЕНСНЫЕ ГЕНЫ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В ИССЛЕДОВАНИИ

CHARACTERISTICS OF THE TARGET AND CANDIDATE REFERENCE GENES USED IN THE STUDY

Ген	Статус	Идентификатор в базе NCBI	Референсная последовательность мРНК	Кодируемый белок
<i>Nos2</i>	Мишень	24599	NM_012611.3	Индукцибельная синтаза оксида азота (nitric oxide synthase 2)
<i>Hprt1</i>	Кандидат в референсные гены	24465	NM_012583.2	Гипоксантинфосфорибозилтрансфераза (hypoxanthine phosphoribosyltransferase 1)
<i>Sdha</i>	Кандидат в референсные гены	157074	NM_130428.1	Субъединица А флавопротеина, входящего в комплекс сукцинатдегидрогеназы (succinate dehydrogenase complex flavoprotein subunit A)
<i>Hes1</i> *	Кандидат в референсные гены	29577	NM_024360.4	Фактор транскрипции 1 семейства bHLH (basic helix-loop-helix) (hes family bHLH transcription factor 1)

Примечание: * – ген *Hes1* использован в качестве кандидата в референсные гены, поскольку в предварительных экспериментах показал высокий уровень стабильности экспрессии; первоначально рассматривался как ген-мишень.

Таблица 2

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ОЛИГОНУКЛЕОТИДНЫХ ПРАЙМЕРОВ И ФЛУОРЕСЦЕНТНО-МЕЧЕННЫХ ЗОНДОВ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В ИССЛЕДОВАНИИ

SEQUENCES OF SPECIFIC OLIGONUCLEOTIDE PRIMERS AND FLUORESCENT-LABELLED PROBES USED IN THE STUDY

Название гена	Последовательность олигонуклеотида, 5' → 3'	Модификация 5'/3'
<i>Nos2</i> прямой	TCACCCAGTTGTGCATCG	–
<i>Nos2</i> обратный	AGGACCAGAGGCAGCACAT	–
<i>Nos2</i> зонд	GGCTGGAAGCCCCGCTAT	FAM/BHQ1
<i>Hprt1</i> прямой	GGACAGGACTGAAAGACTTGCT	–
<i>Hprt1</i> обратный	ACAGAGGGCCACAATGTGAT	–
<i>Hprt1</i> зонд	CATGAAGGAGATGGGAGGCC	FAM/BHQ1
<i>Sdha</i> прямой	CCCACAGGTATCTATGGTGCT	–
<i>Sdha</i> обратный	TTGGCTGTTGATGAGAATGC	–
<i>Sdha</i> зонд	CATCACAGAAGGGTGCCGTG	FAM/BHQ1
<i>Hes1</i> прямой	GAAAGATAGCTCCCGGCAT	–
<i>Hes1</i> обратный	CGGAGGTGCTTCACTGTCAT	–
<i>Hes1</i> зонд	CCAAGCTGGAGAAGGCAGACA	FAM/BHQ1

Морфологическое исследование. Образцы печени диаметром 5 мм помещали в 10 %-й раствор нейтрального формалина на фосфатном буфере и фиксировали в течение 24 ч. Затем осуществляли обработку фиксированного материала с последующей заливкой в парафин с использованием автомата для гистологической обработки ткани STP-120 и станции для заливки ткани парафином EC-350 (Thermo Fisher Scientific, Германия). С помощью ротационного микротомы HM 340E (MICROM Laborgerate GmbH, Германия) изготавливали в среднем по 3-4 среза толщиной 4 мкм и помещали их на предметные стекла. Для получения обзорных гистологических препаратов срезы печени окрашивали гематоксилином и эозином, а для выявления соединительной ткани – по методу Маллори в автоматическом программируемом приборе для цитологических и гистологических исследований HMS 70 (Thermo Fisher Scientific).

Морфометрический анализ гистологических препаратов проводили с использованием компьютерных программ ImageScope Color и cellSensStandard на базе микроскопа OLYMPUS BX51 (Япония). Степень фиброза (F) определяли согласно полуколичественной шкале K.G. Ishak [16].

Статистический анализ. Результаты количественных измерений оценивали в программах Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Company, США), Microsoft Office Excel (Microsoft Corp., США).

В выборках для каждой недели эксперимента определяли нормальность частотного распределения признака по критерию Лиллиефорса. Получали описательные статистики и представляли количественные экспериментальные данные в виде средних и их соответствующих доверительных интервалов (M (95% ДИ: j-q)), медианы и значения 15-го и 85-го процентилей (Me (15%; 85%)). Об уровне статистической значимости различий изучаемых признаков в группах с нормальным частотным распределением данных судили по t -критерию Стьюдента; в случае отличия выборок от нормального частотного распределения использовали U -критерий Манна-Уитни.

Результаты

Морфологический анализ печени крыс.

В печени контрольных животных степень фиброза по шкале K.G. Ishak соответствовала F0. Небольшое количество соединительной ткани выявлялось вокруг сосудов триад, центральных и собирательных вен.

Через 3 недели введения ТАА в гистологических препаратах отмечалось разрастание соединительной ткани вокруг портальных зон с формированием неполных септ (портальный фиброз, степень F1). Мостовидный фиброз не верифицировался.

На фоне дальнейшей интоксикации (5 и 7 недель эксперимента) в печени крыс установлен портальный, мостовидный, местами центрлобулярный и диффузный перипортальный фиброз. Его степень по шкале K.G. Ishak соответствовала F2/F3 и F3/F4.

По истечении 9 недель (степень фиброза F4/F5) выявлены обширные разрастания соединительной ткани вокруг портальных зон. В отдельных местах около портальных зон отмечались единичные сформированные ложные печеночные дольки. Данный этап эксперимента рассматривали как начало процесса трансформации фиброза печени крыс в цирроз.

На следующем этапе эксперимента (11 недель) в гистологических препаратах установлена диффузная перестройка паренхимы органа с формированием ложных печеночных долек. Степень фиброза соответствовала F5 (неполный цирроз).

При продолжающейся загрузке животных (13 недель) морфологически отмечено тотальное поражение органа (F6 – достоверный цирроз).

К концу эксперимента (15 и 17 недель) наблюдались: тотальное образование ложных печеночных долек разных диаметра и формы с интенсивными очаговыми лимфоидно-гистиоцитарными инфильтратами; местами выраженное разрастание соединительной ткани вокруг долек.

Особо следует отметить, что во всех гистологических препаратах жировая дистрофия не была выявлена.

Динамика уровня мРНК гена *Nos2*. В литературных источниках [10–12] при моделировании фиброза печени крыс исследователи часто отмечают рост уровня мРНК *Nos2*. Согласно полученным нами данным (без нормализации результатов ПЦР-РВ с применением референсных генов), в ходе инициации и развития фиброза наблюдался рост уровня мРНК *Nos2* с пиковыми значениями, в 3 ($p < 0,05$) и более раза превышающими контрольное (рис. 1).

При использовании стандартной нормализации и часто применяемых в такого рода исследованиях референсных генов (*Hprt* и *Sdha*) мы получили схожие значения уровня мРНК *Nos2* в ходе фиброгенеза (рис. 2).

По сравнению с данными, представленными на рис. 1, на рис. 2 прослеживается немного больший рост уровня мРНК *Nos2*, однако он носит нелинейный характер (с несколькими пиками). Поскольку при нормализации данных ПЦР-РВ одним из требований к качеству референсного(ых) генов является минимальный отклик на условия эксперимента, то использование «стандартных» референсных генов мы посчитали некорректным. На протяжении эксперимента (17 недель) уровень гена-мишени *Nos2*

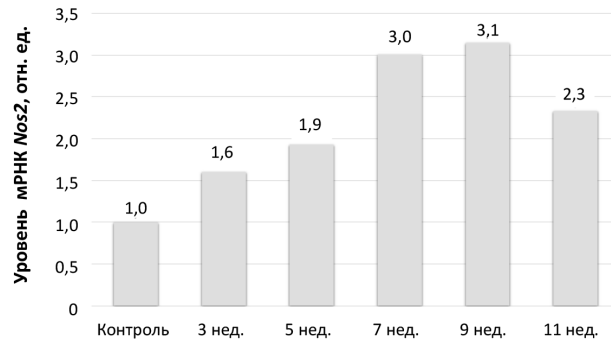


Рис. 1. Динамика уровня мРНК гена *Nos2* (в сравнении с контрольной точкой) при моделировании фиброза печени крыс тиаоацетамидом с нормализацией данных относительно вносимого стартового количества мРНК перед этапом обратной транскрипции и ПЦР-РВ (200 нг на реакцию)

Fig. 1. *Nos2* mRNA level dynamics (compared to the reference point) in thioacetamide-induced rat liver fibrosis, with data normalized by the initial amount of mRNA before reverse transcription and real-time PCR (200 ng/reaction)

колебался в пределах 1,66 цикла (Cq , $p < 0,05$). В то же время колебания *Hprt* составили 2,99 цикла ($p < 0,05$), что говорит о большем вовлечении референсного гена, чем гена-ми-

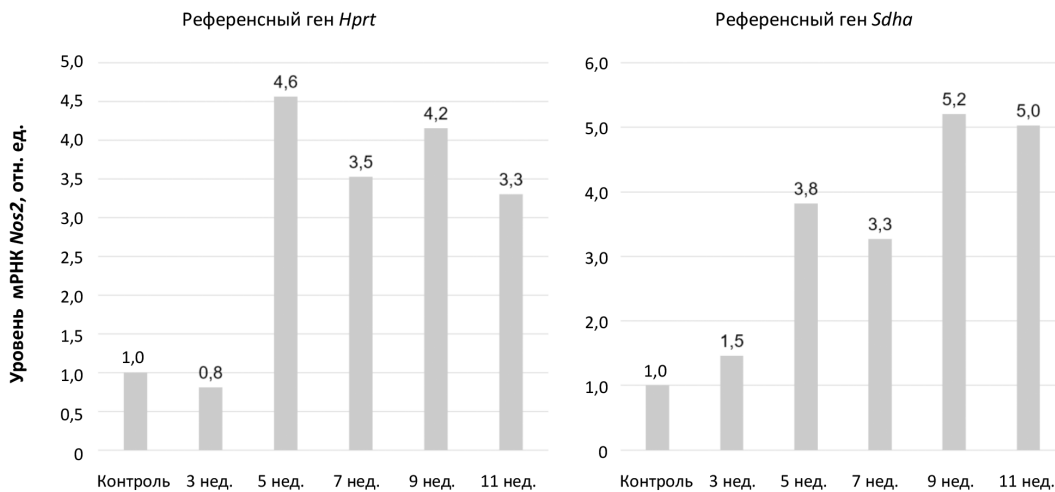


Рис. 2. Динамика уровня мРНК *Nos2* (в сравнении с контрольной точкой) при моделировании фиброза печени крыс тиаоацетамидом с нормализацией данных относительно референсных генов *Hprt* и *Sdha*

Fig. 2. *Nos2* mRNA level dynamics (compared to the reference point) in thioacetamide-induced rat liver fibrosis, with data normalized by the reference genes *Hprt* and *Sdha*

шени *Nos2*, в ответ на экспериментальные условия. Аналогичная ситуация наблюдалась и в случае *Sdha* – колебания в пределах 1,88 цикла ($p < 0,05$). При этом в зависимости от стадии фиброза уровень мРНК кандидатов в референсные гены изменялся скачкообразно.

По итогам предварительного исследования из всех генов-кандидатов был выбран *Hes1*, показавший наименьший отклик на экспериментальные условия (1,01 цикла), что соответствовало требованиям, предъявляемым к качеству референсных генов согласно правилам MIQE [17].

В печени крыс на протяжении всего эксперимента уровень мРНК *Nos2* практически не реагировал на фиброгенез печени, индуцированный ТАА (рис. 3). На начальных стадиях фиброза отмечались незначительные изменения уровня мРНК *Nos2* – в пределах 5 %, что мы считаем погрешностью. Интенсивное развитие фиброза и увеличение выработки компонентов внеклеточного матрикса на 5–9-й неделях эксперимента сопровождалось ростом уровня мРНК *Nos2* с пиковым значением, в 1,69 раза превышающим контрольное ($p < 0,05$; разница между контролем и 9-й неделей эксперимента составила 69 %). В точке перехода фиброза в

цирроз (11 недель эксперимента) наблюдалось снижение уровня мРНК гена-мишени с последующим падением ниже стартового (в контрольной группе животных) к 13-й неделе эксперимента (стадия цирроза).

Обсуждение. Уровень мРНК *Nos2* и белка NOS2 авторы предшествующих работ изучали преимущественно на моделях фиброза, индуцированного четыреххлористым углеродом и диетой с высоким содержанием жира [8–12]. Найдены немногочисленные исследования, в которых применяли ТАА [18–21]. При моделировании данной патологии ученые использовали генетически гетерогенные группы (уровень SNP) крыс и мышей, разные диапазоны доз и концентраций, способы введения. Выраженность патоморфологических изменений печени в работах варьировала. Использование различных вариантов эксперимента приводило к формированию портального фиброза, мостовидного фиброза с неполными и полными соединительнотканными септами и редко сопровождалось цирротическими изменениями [8–12, 19]. В изученной литературе не найдено работ, в которых экспрессия мРНК *Nos2* исследовалась в динамике фиброза.

Печень является уникальным органом, в котором параллельно протекают патологические

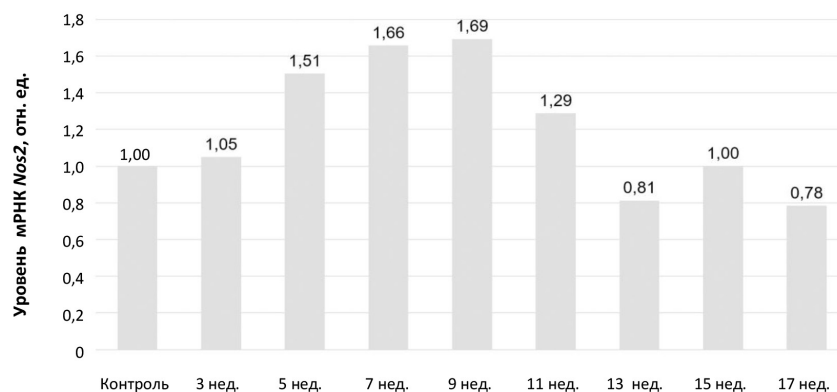


Рис. 3. Динамика уровня мРНК *Nos2* (в сравнении с контрольной точкой) при моделировании фиброза печени крыс тиоацетамидом с нормализацией данных относительно референсного гена *Hes1*

Fig. 3. *Nos2* mRNA level dynamics (compared to the reference point) in thioacetamide-induced rat liver fibrosis, with data normalized by the *Hes1* reference gene

изменения и процессы регенерации, срабатывают компенсаторно-приспособительные механизмы, происходит смена фенотипа клеток, молекулярного каскада сигнальных путей, микроРНК и прочих некодирующих РНК [22]. Мы изучали мРНК *Nos2* во временных точках, связанных к стадиям фиброза. Очень вероятно, что при остром повреждении печени уровень экспрессии мРНК *Nos2* может быть другой.

Особо следует отметить, что применение ТАА в отработанной нами опытным путем модели эксперимента не приводило к жировой дистрофии органа. Не упоминается о данной патологии у лабораторных животных и в других исследованиях, в которых использовали ТАА [18–21]. Вместе с тем известно, что CCl_4 вызывает жировую дистрофию печени у лабораторных животных [20–23]. Метаболизм агентов, повреждающих данный орган, разный. ТАА является элективным гепатотоксином, известным с 1948 года. В печени ТАА окисляется до ацетамида, который, в свою очередь, превращается в тиоацетамид-S-оксид. Последний связывается с макромолекулами, отвечающими за изменение проницаемости клеточной мембраны и поглощение ионов кальция. Это увеличивает объем ядер и ядрышек, снижает активность митохондрий и вызывает некроз. Данные процессы сопровождаются изменением конформации белков, липидов и усилением свободнорадикальных процессов. Механизм, с помощью которых ТАА вызывает повреждение печени, весьма сложен и далек от полного понимания [19–21]. Окислительную биотрансформацию CCl_4 осуществляют ферменты CYP2E1, CYP2B1, CYP2B2 и, возможно, CYP3A с образованием трихлорметильного радикала CCl_3^* . Этот радикал способен связываться с клеточными молекулами (нуклеиновые кислоты, белки, липиды), нарушая важнейшие клеточные процессы (например, метаболизм липидов с исходом в жировую дистрофию органа) [23]. Предположительно, в нашем исследовании метаболиты ТАА запускают другие, не изученные в настоящее время молекулярные механизмы повреждения, а экспрессия мРНК *Nos2* остается на прежнем уровне.

По данным современной научной литературы, при патологиях печени ген *Nos2* индуцируется преимущественно звездчатыми макрофагами и гепатоцитами [4, 5]. Звездчатые макрофаги обладают пластичностью (способностью к поляризации и перепрограммированию) и в ответ на смену сигналов микроокружения изменяют свой фенотип [24]. Это приводит к смене функций звездчатых макрофагов. Вероятно, в рамках проведенного нами эксперимента мРНК *Nos2* усиленно индуцировался в гепатоцитах. Уменьшение количества гепатоцитов при фиброгенезе сохраняло экспрессию мРНК гена практически на одном уровне во всех исследуемых временных точках.

Авторы работ [24, 25] изучали уровень мРНК *Nos2* в культуре клеток. Для каких-то определенных целей это оправданно, но проводить глубокие фундаментальные исследования и выявлять фармакологический эффект лекарственных средств необходимо в естественных условиях при сохранности системного кровотока, микроциркуляторного русла, иннервации, гематопаренхиматозных барьеров, воспроизведение которых в настоящее время методом *in vitro* невозможно.

Во всех встреченных нами работах [8–12], где оценивался уровень мРНК *Nos2*, мало внимания уделено нормализации данных ПЦР-РВ. Мы считаем, что это является одной из основных причин накопления противоречивых данных и сильной вариации значений индукции *Nos2* при фиброгенезе. Однако можно отметить тенденцию к росту уровня мРНК *Nos2* при воздействии большинства токсических агентов. Это свидетельствует о том, что мРНК этого гена тем или иным путем вовлекается в процессы фиброгенеза.

Таким образом, согласно нашим данным, наибольшим потенциалом в качестве маркера повреждения печени мРНК *Nos2* обладает на стадии развитого фиброза, однако не может выступать как маркер на ранних его стадиях. Также невозможно использовать уровень мРНК *Nos2* в качестве маркерного параметра при оценке степени цирроза и динамики его развития.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. *Kashfi K.* Nitric Oxide in Cancer and Beyond // *Biochem. Pharmacol.* 2020. Vol. 176. Art. № 114006. DOI: [10.1016/j.bcp.2020.114006](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114006)
2. *Ahmad N., Ansari M.Y., Haqqi T.M.* Role of iNOS in Osteoarthritis: Pathological and Therapeutic Aspects // *J. Cell. Physiol.* 2020. Vol. 235, № 10. P. 6366–6376. DOI: [10.1002/jcp.29607](https://doi.org/10.1002/jcp.29607)
3. *Kashfi K., Kannikal J., Nath N.* Macrophage Reprogramming and Cancer Therapeutics: Role of iNOS-Derived NO // *Cells.* 2021. Vol. 10, № 11. Art. № 3194. DOI: [10.3390/cells10113194](https://doi.org/10.3390/cells10113194)
4. *Iwakiri Y.* Nitric Oxide in Liver Fibrosis: The Role of Inducible Nitric Oxide Synthase // *Clin. Mol. Hepatol.* 2015. Vol. 21, № 4. P. 319–325. DOI: [10.3350/cmh.2015.21.4.319](https://doi.org/10.3350/cmh.2015.21.4.319)
5. *Becerril S., Rodríguez A., Catalán V., Ramírez B., Unamuno X., Gómez-Ambrosi J., Frühbeck G.* iNOS Gene Ablation Prevents Liver Fibrosis in Leptin-Deficient *ob/ob* Mice // *Genes (Basel).* 2019. Vol. 10, № 3. Art. № 184. DOI: [10.3390/genes10030184](https://doi.org/10.3390/genes10030184)
6. *Iwakiri Y., Kim M.Y.* Nitric Oxide in Liver Diseases // *Trends Pharmacol. Sci.* 2015. Vol. 36, № 8. P. 524–536. DOI: [10.1016/j.tips.2015.05.001](https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.05.001)
7. *Atik E., Onlen Y., Savas L., Doran F.* Inducible Nitric Oxide Synthase and Histopathological Correlation in Chronic Viral Hepatitis // *Int. J. Infect. Dis.* 2008. Vol. 12, № 1. P. 12–15. DOI: [10.1016/j.ijid.2007.03.010](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2007.03.010)
8. *Wang W., Zhao C., Zhou J., Zhen Z., Wang Y., Shen C.* Simvastatin Ameliorates Liver Fibrosis via Mediating Nitric Oxide Synthase in Rats with Non-Alcoholic Steatohepatitis-Related Liver Fibrosis // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, № 10. Art. № e76538. DOI: [10.1371/journal.pone.0076538](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076538)
9. *Anavi S., Eisenberg-Bord M., Hahn-Obercyger M., Genin O., Pines M., Tirosh O.* The Role of iNOS in Cholesterol-Induced Liver Fibrosis // *Lab. Invest.* 2015. Vol. 95, № 8. P. 914–924. DOI: [10.1038/labinvest.2015.67](https://doi.org/10.1038/labinvest.2015.67)
10. *Li D., Song Y., Wang Y., Guo Y., Zhang Z., Yang G., Wang G., Xu C.* *Nos2* Deficiency Enhances Carbon Tetrachloride-Induced Liver Injury in Aged Mice // *Iran. J. Basic Med. Sci.* 2020. Vol. 23, № 5. P. 600–605. DOI: [10.22038/ijbms.2020.39528.9380](https://doi.org/10.22038/ijbms.2020.39528.9380)
11. *Sadek K.M., Saleh E.A., Nasr S.M.* Molecular Hepatoprotective Effects of Lipoic Acid Against Carbon Tetrachloride-Induced Liver Fibrosis in Rats: Hepatoprotection at Molecular Level // *Hum. Exp. Toxicol.* 2018. Vol. 37, № 2. P. 142–154. DOI: [10.1177/0960327117693066](https://doi.org/10.1177/0960327117693066)
12. *Spitzer J.A., Zheng M., Kolls J.K., Vande Stouwe C.V., Spitzer J.J.* Ethanol and LPS Modulate NF-kappaB Activation, Inducible NO Synthase and COX-2 Gene Expression in Rat Liver Cells *in vivo* // *Front. Biosci. (Landmark Ed.).* 2002. Vol. 7, № 1. P. 99–108. DOI: [10.2741/spitzer](https://doi.org/10.2741/spitzer)
13. *Kikuchi H., Katsuramaki T., Kukita K., Taketani S., Meguro M., Nagayama M., Isobe M., Mizuguchi T., Hirata K.* New Strategy for the Antifibrotic Therapy with Oral Administration of FR260330 (a Selective Inducible Nitric Oxide Synthase Inhibitor) in Rat Experimental Liver Cirrhosis // *Wound Repair Regen.* 2007. Vol. 15, № 6. P. 881–888. DOI: [10.1111/j.1524-475X.2007.00308.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2007.00308.x)
14. *Zhang J., Li Y., Liu Q., Li R., Pu S., Yang L., Feng Y., Ma L.* SKLB023 as an iNOS Inhibitor Alleviated Liver Fibrosis by Inhibiting the TGF-beta/Smad Signaling Pathway // *RSC Adv.* 2018. Vol. 8, № 54. P. 30919–30924. DOI: [10.1039/c8ra04955f](https://doi.org/10.1039/c8ra04955f)
15. *Wen Y., Lambrecht J., Ju C., Tacke F.* Hepatic Macrophages in Liver Homeostasis and Diseases-Diversity, Plasticity and Therapeutic Opportunities // *Cell. Mol. Immunol.* 2021. Vol. 18, № 1. P. 45–56. DOI: [10.1038/s41423-020-00558-8](https://doi.org/10.1038/s41423-020-00558-8)
16. *Everhart J.E., Wright E.C., Goodman Z.D., Dienstag J.L., Hoefs J.C., Kleiner D.E., Ghany M.G., Mills A.S., Nash S.R., Govindarajan S., Rogers T.E., Greenson J.K., Brunt E.M., Bonkovsky H.L., Morishima C., Litman H.J.* Prognostic Value of Ishak Fibrosis Stage: Findings from the Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial // *Hepatology.* 2010. Vol. 51, № 2. P. 585–594. DOI: [10.1002/hep.23315](https://doi.org/10.1002/hep.23315)
17. *Bustin S.A., Benes V., Garson J.A., Hellemans J., Huggett J., Kubista M., Mueller R., Nolan T., Pfaffl M.W., Shipley G.L., Vandesompele J., Wittwer C.T.* The MIQE Guidelines: Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR Experiments // *Clin. Chem.* 2009. Vol. 55, № 4. P. 611–622. DOI: [10.1373/clinchem.2008.112797](https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.112797)
18. *Hernández R., Martínez-Lara E., Del Moral M.L., Blanco S., Cañuelo A., Siles E., Esteban F.J., Pedrosa J.A., Peinado M.A.* Upregulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase Maintains Nitric Oxide Production in the Cerebellum of Thioacetamide Cirrhotic Rats // *Neuroscience.* 2004. Vol. 126, № 4. P. 879–887. DOI: [10.1016/j.neuroscience.2004.04.010](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.04.010)

19. Wallace M.C., Hamesch K., Lunova M., Kim Y., Weiskirchen R., Strnad P., Friedman S.L. Standard Operating Procedures in Experimental Liver Research: Thioacetamide Model in Mice and Rats // *Lab. Anim.* 2015. Vol. 49, suppl. 1. P. 21–29. DOI: [10.1177/0023677215573040](https://doi.org/10.1177/0023677215573040)
20. Yanguas S.C., Cogliati B., Willebrords J., Maes M., Colle I., van den Bossche B., de Oliveira C.P.M.S., Andraus W., Alves V.A.F., Leclercq I., Vinken M. Experimental Models of Liver Fibrosis // *Arch. Toxicol.* 2016. Vol. 90, № 5. P. 1025–1048. DOI: [10.1007/s00204-015-1543-4](https://doi.org/10.1007/s00204-015-1543-4)
21. Ravichandra A., Schwabe R.F. Mouse Models of Liver Fibrosis // *Methods Mol. Biol.* 2021. Vol. 2299. P. 339–356. DOI: [10.1007/978-1-0716-1382-5_23](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1382-5_23)
22. Novo E., Bocca C., Foglia B., Protopapa F., Maggiora M., Parola M., Cannito S. Liver Fibrogenesis: Un Update on Established and Emerging Basic Concepts // *Arch. Biochem. Biophys.* 2020. Vol. 689. Art. № 108445. DOI: [10.1016/j.abb.2020.108445](https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108445)
23. Liu Y., Meyer C., Xu C., Weng H., Hellerbrand C., ten Dijke P., Dooley S. Animal Models of Chronic Liver Diseases // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2013. Vol. 304, № 5. P. G449–G468. DOI: [10.1152/ajpgi.00199.2012](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00199.2012)
24. Philipp D., Suhr L., Wahlers T., Choi Y.-H., Paunel-Görgülü A. Preconditioning of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Highly Strengthens Their Potential to Promote IL-6-Dependent M2b Polarization // *Stem Cell Res. Ther.* 2018. Vol. 9, № 1. Art. № 286. DOI: [10.1186/s13287-018-1039-2](https://doi.org/10.1186/s13287-018-1039-2)
25. Palumbo P., Miconi G., Cinque B., Lombardi F., La Torre C., Dehcordi S.R., Galzio R., Cimini A., Giordano A., Cifone M.G. NOS2 Expression in Glioma Cell Lines and Glioma Primary Cell Cultures: Correlation with Neurosphere Generation and SOX-2 Expression // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8, № 15. P. 25582–25598. DOI: [10.18632/oncotarget.16106](https://doi.org/10.18632/oncotarget.16106)

References

1. Kashfi K. Nitric Oxide in Cancer and Beyond. *Biochem. Pharmacol.*, 2020, vol. 176. Art. no. 114006. DOI: [10.1016/j.bcp.2020.114006](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114006)
2. Ahmad N., Ansari M.Y., Haqqi T.M. Role of iNOS in Osteoarthritis: Pathological and Therapeutic Aspects. *J. Cell. Physiol.*, 2020, vol. 235, no. 10, pp. 6366–6376. DOI: [10.1002/jcp.29607](https://doi.org/10.1002/jcp.29607)
3. Kashfi K., Kannikal J., Nath N. Macrophage Reprogramming and Cancer Therapeutics: Role of iNOS-Derived NO. *Cells*, 2021, vol. 10, no. 11. Art. no. 3194. DOI: [10.3390/cells10113194](https://doi.org/10.3390/cells10113194)
4. Iwakiri Y. Nitric Oxide in Liver Fibrosis: The Role of Inducible Nitric Oxide Synthase. *Clin. Mol. Hepatol.*, 2015, vol. 21, no. 4, pp. 319–325. DOI: [10.3350/cmh.2015.21.4.319](https://doi.org/10.3350/cmh.2015.21.4.319)
5. Becerril S., Rodríguez A., Catalán V., Ramírez B., Unamuno X., Gómez-Ambrosi J., Frühbeck G. iNOS Gene Ablation Prevents Liver Fibrosis in Leptin-Deficient *ob/ob* Mice. *Genes (Basel)*, 2019, vol. 10, no. 3. Art. no. 184. DOI: [10.3390/genes10030184](https://doi.org/10.3390/genes10030184)
6. Iwakiri Y., Kim M.Y. Nitric Oxide in Liver Diseases. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2015, vol. 36, no. 8, pp. 524–536. DOI: [10.1016/j.tips.2015.05.001](https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.05.001)
7. Atik E., Onlen Y., Savas L., Doran F. Inducible Nitric Oxide Synthase and Histopathological Correlation in Chronic Viral Hepatitis. *Int. J. Infect. Dis.*, 2008, vol. 12, no. 1, pp. 12–15. DOI: [10.1016/j.ijid.2007.03.010](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2007.03.010)
8. Wang W., Zhao C., Zhou J., Zhen Z., Wang Y., Shen C. Simvastatin Ameliorates Liver Fibrosis via Mediating Nitric Oxide Synthase in Rats with Non-Alcoholic Steatohepatitis-Related Liver Fibrosis. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 10. Art. no. e76538. DOI: [10.1371/journal.pone.0076538](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076538)
9. Anavi S., Eisenberg-Bord M., Hahn-Obercyger M., Genin O., Pines M., Tirosh O. The Role of iNOS in Cholesterol-Induced Liver Fibrosis. *Lab. Invest.*, 2015, vol. 95, no. 8, pp. 914–924. DOI: [10.1038/labinvest.2015.67](https://doi.org/10.1038/labinvest.2015.67)
10. Li D., Song Y., Wang Y., Guo Y., Zhang Z., Yang G., Wang G., Xu C. Nos2 Deficiency Enhances Carbon Tetrachloride-Induced Liver Injury in Aged Mice. *Iran. J. Basic Med. Sci.*, 2020, vol. 23, no. 5, pp. 600–605. DOI: [10.22038/ijbms.2020.39528.9380](https://doi.org/10.22038/ijbms.2020.39528.9380)
11. Sadek K.M., Saleh E.A., Nasr S.M. Molecular Hepatoprotective Effects of Lipoic Acid Against Carbon Tetrachloride-Induced Liver Fibrosis in Rats: Hepatoprotection at Molecular Level. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2018, vol. 37, no. 2, pp. 142–154. DOI: [10.1177/0960327117693066](https://doi.org/10.1177/0960327117693066)

12. Spitzer J.A., Zheng M., Kolls J.K., Vande Stouwe C.V., Spitzer J.J. Ethanol and LPS Modulate NF-kappaB Activation, Inducible NO Synthase and COX-2 Gene Expression in Rat Liver Cells *in vivo*. *Front. Biosci. (Landmark Ed.)*, 2002, pp. 7, no. 1, pp. 99–108. DOI: [10.2741/spitzer](https://doi.org/10.2741/spitzer)
13. Kikuchi H., Katsuramaki T., Kukita K., Taketani S., Meguro M., Nagayama M., Isobe M., Mizuguchi T., Hirata K. New Strategy for the Antifibrotic Therapy with Oral Administration of FR260330 (a Selective Inducible Nitric Oxide Synthase Inhibitor) in Rat Experimental Liver Cirrhosis. *Wound Repair Regen.*, 2007, vol. 15, no. 6, pp. 881–888. DOI: [10.1111/j.1524-475X.2007.00308.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2007.00308.x)
14. Zhang J., Li Y., Liu Q., Li R., Pu S., Yang L., Feng Y., Ma L. SKLB023 as an iNOS Inhibitor Alleviated Liver Fibrosis by Inhibiting the TGF-beta/Smad Signaling Pathway. *RSC Adv.*, 2018, vol. 8, no. 54, pp. 30919–30924. DOI: [10.1039/c8ra04955f](https://doi.org/10.1039/c8ra04955f)
15. Wen Y., Lambrecht J., Ju C., Tacke F. Hepatic Macrophages in Liver Homeostasis and Diseases-Diversity, Plasticity and Therapeutic Opportunities. *Cell. Mol. Immunol.*, 2021, vol. 18, no. 1, pp. 45–56. DOI: [10.1038/s41423-020-00558-8](https://doi.org/10.1038/s41423-020-00558-8)
16. Everhart J.E., Wright E.C., Goodman Z.D., Dienstag J.L., Hoefs J.C., Kleiner D.E., Ghany M.G., Mills A.S., Nash S.R., Govindarajan S., Rogers T.E., Greenson J.K., Brunt E.M., Bonkovsky H.L., Morishima C., Litman H.J. Prognostic Value of Ishak Fibrosis Stage: Findings from the Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial. *Hepatology*, 2010, vol. 51, no. 2, pp. 585–594. DOI: [10.1002/hep.23315](https://doi.org/10.1002/hep.23315)
17. Bustin S.A., Benes V., Garson J.A., Hellemans J., Huggett J., Kubista M., Mueller R., Nolan T., Pfaffl M.W., Shipley G.L., Vandesompele J., Wittwer C.T. The MIQE Guidelines: Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR Experiments. *Clin. Chem.*, 2009, vol. 55, no. 4, pp. 611–622. DOI: [10.1373/clinchem.2008.112797](https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.112797)
18. Hernández R., Martínez-Lara E., Del Moral M.L., Blanco S., Cañuelo A., Siles E., Esteban F.J., Pedrosa J.A., Peinado M.A. Upregulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase Maintains Nitric Oxide Production in the Cerebellum of Thioacetamide Cirrhotic Rats. *Neuroscience*, 2004, vol. 126, no. 4, pp. 879–887. DOI: [10.1016/j.neuroscience.2004.04.010](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.04.010)
19. Wallace M.C., Hamesch K., Lunova M., Kim Y., Weiskirchen R., Strnad P., Friedman S.L. Standard Operating Procedures in Experimental Liver Research: Thioacetamide Model in Mice and Rats. *Lab. Anim.*, 2015, vol. 49, suppl. 1, pp. 21–29. DOI: [10.1177/0023677215573040](https://doi.org/10.1177/0023677215573040)
20. Yanguas S.C., Cogliati B., Willebrords J., Maes M., Colle I., van den Bossche B., de Oliveira C.P.M.S., Andraus W., Alves V.A.F., Leclercq I., Vinken M. Experimental Models of Liver Fibrosis. *Arch. Toxicol.*, 2016, vol. 90, no. 5, pp. 1025–1048. DOI: [10.1007/s00204-015-1543-4](https://doi.org/10.1007/s00204-015-1543-4)
21. Ravichandra A., Schwabe R.F. Mouse Models of Liver Fibrosis. *Methods Mol. Biol.*, 2021, vol. 2299, pp. 339–356. DOI: [10.1007/978-1-0716-1382-5_23](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1382-5_23)
22. Novo E., Bocca C., Foglia B., Protopapa F., Maggiora M., Parola M., Cannito S. Liver Fibrogenesis: Un Update on Established and Emerging Basic Concepts. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2020, vol. 689, Art. no. 108445. DOI: [10.1016/j.abb.2020.108445](https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108445)
23. Liu Y., Meyer C., Xu C., Weng H., Hellerbrand C., ten Dijke P., Dooley S. Animal Models of Chronic Liver Diseases. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2013, vol. 304, no. 5, pp. G449–G468. DOI: [10.1152/ajpgi.00199.2012](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00199.2012)
24. Philipp D., Suhr L., Wahlers T., Choi Y.-H., Paunel-Görgülü A. Preconditioning of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Highly Strengthens Their Potential to Promote IL-6-Dependent M2b Polarization. *Stem Cell Res. Ther.*, 2018, vol. 9, no. 1, Art. no. 286. DOI: [10.1186/s13287-018-1039-2](https://doi.org/10.1186/s13287-018-1039-2)
25. Palumbo P., Miconi G., Cinque B., Lombardi F., La Torre C., Dehcordi S.R., Galzio R., Cimini A., Giordano A., Cifone M.G. NOS2 Expression in Glioma Cell Lines and Glioma Primary Cell Cultures: Correlation with Neurosphere Generation and SOX-2 Expression. *Oncotarget*, 2017, vol. 8, no. 15, pp. 25582–25598. DOI: [10.18632/oncotarget.16106](https://doi.org/10.18632/oncotarget.16106)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z142

*Elena I. Lebedeva** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1309-4248>
*Andrey S. Babenka*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5513-970X>
*Anatoliy T. Shchastniy** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2796-4240>

*Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University
(Vitebsk, Republic of Belarus)

**Belarusian State Medical University
(Minsk, Republic of Belarus)

Nos2 mRNA AS A MARKER OF THIOACETAMIDE-INDUCED LIVER FIBROGENESIS IN RATS

The **aim** of this paper was to evaluate the potential of the mRNA level of the *Nos2* gene as a marker of fibrogenesis in rats at different stages of thioacetamide-induced liver fibrosis and cirrhosis. **Materials and methods.** The experiment involved 117 mature male Wistar rats weighing 190–210 g. Liver fibrosis and cirrhosis were induced by a thioacetamide solution administered through a gastric catheter at a dose of 200 mg per 1 kg of body weight 2 times a week. The dynamics of the process was studied at 9 timepoints over the course of 17 weeks. *Nos2* mRNA level in the liver was detected by means of real-time polymerase chain reaction. The stage of fibrosis was determined in histological sections stained using the Mallory method according to the Ishak semi-quantitative scale. **Results.** Throughout the experiment, *Nos2* mRNA had practically no reaction to the thioacetamide-induced liver fibrogenesis. At the mild fibrosis stage (F1), an insignificant rise in the level of *Nos2* mRNA was noted (within 5 %). Intensive development of fibrosis (F2–F4/F5) and an increase in the production of extracellular matrix components were accompanied by an increase in the level of *Nos2* mRNA with a peak value exceeding the initial level (control group value) by the factor of 1.69 ($p < 0.05$). At the point of transition of fibrosis to cirrhosis (F5), a decrease in the level of mRNA of the target gene was observed, and at the stage of definite cirrhosis (F6), a subsequent drop below the initial level was detected. Thus, according to the data obtained, *Nos2* mRNA has the greatest potential as a marker of liver fibrogenesis at the stage of advanced fibrosis, but cannot act as a marker at the early stages. Moreover, *Nos2* mRNA level cannot be used as a marker when assessing the degree of cirrhosis and its development dynamics.

Keywords: rat liver, thioacetamide, markers of liver fibrogenesis, real-time polymerase chain reaction, *Nos2* mRNA expression.

Received 13 September 2022

Accepted 26 January 2023

Published 12 April 2023

Поступила 13.09.2022

Принята 26.01.2023

Опубликована 12.04.2023

Corresponding author: Elena Lebedeva, address: prosp. Frunze 27, Vitebsk, 210009, Republic of Belarus; e-mail: lebedeva.ya-elenale2013@yandex.ru

For citation: Lebedeva E.I., Babenka A.S., Shchastniy A.T. *Nos2* mRNA as a Marker of Thioacetamide-Induced Liver Fibrogenesis in Rats. *Journal of Medical and Biological Research*, 2023, vol. 11, no. 2, pp. 162–173. DOI: 10.37482/2687-1491-Z142

УДК 612.017.1:577.175.14

DOI: 10.37482/2687-1491-Z139

ЦИТОКИНОВЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИЯХ У ВЗРОСЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РОССИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА

Н.П. Гешавец*/** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5822-7281>

К.О. Пашинская* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6774-4598>

Л.К. Добродеева* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3211-7716>

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

**Северный государственный медицинский университет
(г. Архангельск)

Повышение содержания провоспалительных цитокинов в крови является стереотипной реакцией воспаления вне зависимости от этиологии и характера течения. Цитокины, обладая плеiotропностью, обеспечивают межклеточные взаимодействия, стимулируют функциональную активность клеток, их пролиферацию и дифференцировку. **Цель работы** – сравнение частоты повышенных уровней цитокинов при дислипотеинемиях у взрослых жителей Европейского Севера РФ с разной массой тела. **Материалы и методы.** Обследованы 313 жителей Архангельской области в возрасте 45–60 лет: с нормальной массой тела (211 человек; индекс массы тела до 30 кг/м²) и ожирением (102 человека; индекс массы тела 31–40 кг/м²). Показатели липидного профиля определяли ферментативным и турбидиметрическим методами на биохимическом автоматическом анализаторе, уровень цитокинов – методом твердофазного иммуноферментного анализа. **Результаты.** Повышенные концентрации в крови изучаемых цитокинов, совпадающие с дислипотеинемией, у лиц с нормальной массой тела выявлены в 2–12 % случаев. При ожирении частота увеличенных концентраций цитокинов была выше в 2–7 раз; наиболее резкие различия получены относительно интерлейкина-6 (частота повышенных концентраций доходила до 44 %). Значительное увеличение концентрации интерлейкина-1β в крови северян ассоциировано с ростом уровней липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов. Частота повышенного уровня TNF-α была наиболее значимой (36,28 % случаев) при аномально высоких концентрациях триглицеридов. Увеличенные концентрации интерлейкина-6 наиболее часто ассоциировались с ростом содержания в крови нескольких транспортных форм: ЛПНП, ЛПОНП, окисленных ЛПНП, а также триглицеридов. Содержание интерлейкина-10 более чем в 40 % случаев было повышенным в крови у се-

Ответственный за переписку: Гешавец Наталья Павловна, адрес: 163000, г. Архангельск, просп. Ломоносова, д. 249; e-mail: geshavetsnp@mail.ru

Для цитирования: Гешавец Н.П., Пашинская К.О., Добродеева Л.К. Цитокиновые реакции при дислипотеинемиях у взрослых жителей Европейского Севера России в зависимости от индекса массы тела // Журн. мед.-биол. исследований. 2023. Т. 11, № 2. С. 174–183. DOI: 10.37482/2687-1491-Z139

рян с аномально большими уровнями ЛПНП и ЛПОНП. И так, цитокиновая реакция у северян с ожирением более выражена, при этом она, независимо от массы тела, ассоциирована преимущественно с повышением содержания в крови транспортных форм ЛПНП, ЛПОНП и окисленных ЛПНП.

Ключевые слова: цитокины, цитокиновые реакции, воспаление, липидный профиль, дислипопroteinемии, ожирение, Европейский Север России.

Физиологическая цитокиновая регуляция обеспечивает клеточное сообщество, систему и весь организм необходимым в конкретных условиях уровнем активности в связи с изменением состава внеклеточной среды [1, 2]. Локальное увеличение концентрации цитокинов требуется, чтобы справиться с возникшими местными проблемами; содержание цитокинов в крови выше физиологических пределов свидетельствует о необходимости системной регуляции. Цитокины секретируются всеми клетками, поэтому разделение их по происхождению теряет смысл. Однако происхождение может придавать цитокинам некоторые специфические для клетки-источника особенности, формируя их изоформы. Плейотропность цитокинов определяется свойственными им рецепторами [3]. Одновременно с индукцией секреции цитокинов воспалительные сигналы обеспечивают экспрессию генов мембранных рецепторов цитокинов, увеличивая количество клеток, чувствительных к ним. Однотипная реакция клетки на любое угрожающее ей действие может быть объяснена одним (или однотипным) моментом, запускающим синтез цитокинов. Вероятнее всего, это дефицит энергетических ресурсов клетки, потребность в которых резко возросла по какой-то причине; секрецию цитокинов также связывают со снижением содержания гликогена [4], накоплением свободных радикалов кислорода и гипоксией [5].

Превентивные механизмы регуляции гомеостаза включают реакции изменения проницаемости мембран, гемодинамики, активизацию плазменных ферментативных систем, миграцию лейкоцитов в область неблагополучия, активизацию их функциональной активности.

Повышение содержания провоспалительных цитокинов в крови является стереотипной реакцией воспаления вне зависимости от его этиологии [6]. Цитокины, обладая плейотропностью, стимулируют функциональную активность клеток, обеспечивают клеточные взаимодействия, они продуцируются клетками различных тканей и способны оказывать локальное, паракринное или отдаленное действие. Эффект зависит от уровня активизации цитокиновой реакции: физиологические концентрации цитокинов в организме обычно стимулируют активность клеток, обеспечивают адекватное клеточное взаимодействие и регуляцию гомеостаза. Клетки активизируются в течение первых секунд после изменения реактивности клеточных мембран на серотонин и гистамин, а также катехоламины. Цитокиновая реакция происходит гораздо позже (30–120 мин) с усилением через 1,3–6,0 ч после стимуляции [3] и даже через 2 сут. [7].

При активации любой из биологических функций клетки происходит адаптивное усиление липолиза, а в межклеточной среде нарастает содержание насыщенных и ненасыщенных жирных кислот (ЖК) в форме незатерифицированных ЖК (НЭЖК). Стимулируют синтез цитокинов насыщенные ЖК [8]. Повышение содержания в плазме НЭЖК обуславливает синтез провоспалительных цитокинов; ЖК липопротеинов низкой плотности (ЖК ЛПНП) наиболее подвержены окислению активными формами кислорода, а окисленные ЛПНП (оЛПНП) цитотоксичны [9]. Рост содержания в крови ЛПНП и особенно липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), являясь результатом нарушения соотношения содержания этерифицированных холестерином эссенци-

альных поли-ЖК и триглицеридов (ТГ) в комплексе аполипопротеинов В-100 (апоВ-100), приводит к изменению конформации лиганда апоВ-100, блокаде возможности его взаимодействия с рецептором клетки и дальнейшему накоплению ЛПНП в крови. Избыток насыщенных и ненасыщенных ЖК в клетках активирует рецепторы пролиферации пероксисом и окисление НЭЖК вне митохондрий, что обуславливает повышение активности некроза и апоптоза [9].

Усиление пассивного поглощения ЖК в форме полярных НЭЖК снижает проницаемость клеточной мембраны и повышает ее микровязкость. Одновременное усиление образования активных форм кислорода способно окислить эссенциальные полиненасыщенные ЖК в составе аминофосфолипидов и нарушить структуру аннулярных фосфолипидов (ФЛ), их жидкость, конформацию и активность интегральных протеинов мембраны, блокируя общение клеток с межклеточной средой [10]. Пропионат (C_3), бутират (C_4) и валериат (C_5) нарушают хемотаксис и генерацию активных форм кислорода, подавляют экспрессию молекул межклеточной адгезии, угнетают костимуляторную функцию антигенпредставляющих клеток, ингибируют выработку оксида азота и цитокинов $INF\gamma$, $TNF\alpha$, $IL-1$, $IL-6$, $IL-8$, $IL-12$, блокируют пролиферацию и инициируют апоптоз иммунокомпетентных клеток [11, 12]. Связанная с липопротеинами фосфолипаза А2 является кальцийнезависимой сериновой липазой, которая гидролизует окисленные фосфолипиды для высвобождения провоспалительного лизофосфатидилхолина и окисленных ЖК [13]. Фосфолипаза А2 образуется и в активированных макрофагах, обеспечивая липолиз ЛПНП [14].

Нарушения метаболических регуляторных механизмов становятся для современного человека серьезнейшими проблемами. Растет число «наеденных» синдромов, возрастает угроза несовместимости пищевых продуктов и утраты толерантности организма к пищевым антигенам. Метаболические

проблемы человека становятся главной причиной развития социально значимых болезней сердечно-сосудистой и эндокринной систем, а также заболеваний органов пищеварения.

Цель данной работы – выяснить частоту цитокиновых реакций у взрослых лиц с физиологически нормальной массой тела и с ожирением, проживающих на Европейском Севере РФ.

Материалы и методы. В июне 2018–2019 годов обследовали 313 человек, в т. ч. 145 женщин и 168 мужчин, в возрасте 45–60 лет, проживающих в Архангельской области. Участников разделили на две группы по индексу массы тела (ИМТ): в 1-ю группу вошли лица с $ИМТ \leq 30 \text{ кг/м}^2$ ($n = 211$), во 2-ю – с $ИМТ = 31–40 \text{ кг/м}^2$ ($n = 102$). Критериями включения являлись отсутствие острых и инфекционных заболеваний и частота ОРЗ – не более двух раз в год. Исследование проводили с соблюдением норм биомедицинской этики, утвержденных Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований на человеке (в редакции 2013 года).

Биохимическое исследование включало определение в плазме крови концентраций: ТГ, ФЛ, общего холестерина (ХС), аполипопротеинов А1 (апоА-1) и В (апоВ) – с помощью реактивов «БиоХимМак» (Россия) на фотометре Multiskan MS (Labsystems, Финляндия); липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ЛПНП, оЛПНП – методом иммуноферментного анализа. Иммунологическое исследование включало изучение содержания в крови цитокинов: фактора некроза опухоли альфа ($TNF-\alpha$), интерлейкина-1-бета ($IL-1\beta$), интерлейкина-6 ($IL-6$), интерлейкина-10 ($IL-10$) – методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов Bender MedSystems (Австрия) на автоматическом иммуноферментном анализаторе Evolis (Bio-Rad, Германия).

Результаты исследования обрабатывали с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS 22.0. Статистическую

значимость различий определяли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости p в работе принимался равным 0,05. Проводили корреляционный анализ двух независимых выборок с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты. Как видно из *таблицы*, частота регистрации дислиппротеинемии у северян с нормальной массой тела колебалась в пределах 5–20 %. Наиболее часто встречались повышенные концентрации общего ХС и ЛПНП, что отражает фактическое преобладание холестерина в липопротеинах промежуточной и низкой плотности. Увеличенные концентрации основного поставщика триглицеридов – ЛПОНП – и ФЛ регистрировались одинаково часто и практически у одних и тех же лиц (13 из 15). Повышенные уровни оЛПНП выявлены почти в половине случаев чрезмерных концентраций ЛПНП. Известно, что ЛПНП становятся атерогенными после перекисного окисления, захвата их макрофагами и превращения последних

в ксантомные клетки, заполненные эфирами холестерина. Признаки недостаточности содержания апопротеинов, поддерживающих структуру липопротеиновых частиц и обеспечивающих их взаимодействие с рецепторами липопротеинов, отмечены в 5,21 и 8,53 % случаев (апоА-1 и апоВ соответственно).

Частота регистрации дислиппротеинемии у северян с увеличением ИМТ до 31–40 кг/м² оказалась в 2,8–3,9 раз выше, чем в группе лиц с нормальной массой тела, и колебалась в пределах 19–58 %. Наиболее часто встречались повышенные концентрации ЛПНП и ТГ; доли увеличенных уровней ЛПОНП и оЛПНП незначимо отличались от таковых в группе сравнения, составляя соответственно 1/2 и 1/3 случаев повышенных концентраций ЛПНП. Большая частота выявления повышенных концентраций ЛПНП и ТГ у лиц с увеличением ИМТ и ее взаимосвязь с частотой регистрации повышенных концентраций ЛПОНП понятна, поскольку ЛПОНП являются транспортной формой триацилглицеринов, синтезированных

ЧАСТОТА СОВПАДЕНИЯ ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИЙ И ЦИТОКИНОВЫХ РЕАКЦИЙ У ВЗРОСЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ С РАЗНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

(лица с нормальной массой тела ($n = 211$) / лица с ожирением ($n = 102$))

COINCIDENCE FREQUENCY OF DYSLIPOPROTEINEMIA AND CYTOKINE RESPONSE IN ADULTS LIVING IN THE ARKHANGELSK REGION WITH DIFFERENT BODY WEIGHT

(normal weight individuals ($n = 211$) / obese individuals ($n = 102$))

Вид дислиппротеинемии	Частота дислиппротеинемии, % (чел.)	Частота повышенных концентраций цитокинов в крови при дислиппротеинемии, %			
		IL-1β > 5 пг/мл	TNF-α > 20 пг/мл	IL-6 > 10 пг/мл	IL-10 > 10 пг/мл
ХС > 6,7 ммоль/л	19,91 (42) / 32,35 (33)	5,21 / 12,75	6,61 / 18,63	12,79 / 24,51	2,37 / 8,82
ЛПВП < 1,94 ммоль/л	10,90 (23) / 21,57 (22)	1,89 / 5,88	1,42 / 4,90	3,79 / 16,67	2,37 / 7,84
ЛПНП > 4,45 ммоль/л	15,11 (32) / 57,84 (59)	7,58 / 40,19	8,53 / 28,43	13,27 / 44,12*	10,42 / 48,03
ЛПОНП > 0,38 ммоль/л	7,11 (15) / 32,36 (33)	6,16 / 27,45	3,79 / 21,57	4,27 / 28,43*	5,21 / 42,16
оЛПНП > 0,46 ммоль/л	6,16 (13) / 20,59 (22)	6,16 / 15,89	4,27 / 16,67	6,16 / 25,49*	9,01 / 21,57
ТГ > 2,5 ммоль/л	12,79 (27) / 44,12 (45)	9,01 / 35,29	10,43 / 36,28	11,85 / 35,29*	10,43 / 40,20
ФЛ > 3 ммоль/л	7,11 (15) / 24,51 (25)	4,27 / 15,69	3,32 / 16,67	5,69 / 18,63	3,79 / 14,71
АпоА-1 < 115 мг/дл	5,21 (11) / 18,63 (19)	3,32 / 10,78	2,37 / 8,82	3,32 / 14,71	3,78 / 14,71
АпоВ > 129 мг/дл	8,53 (18) / 22,55 (23)	7,56 / 21,57	6,64 / 18,63	8,06 / 20,55	7,58 / 17,65

Примечание: * – установлены статистически значимые корреляционные зависимости между повышенным содержанием цитокинов и дислиппротеинемиями ($p < 0,05$).

в печени. Признаки недостаточности лигандного обеспечения транспортных форм липидов возросли соизмеримо с увеличением частоты дислипотеинемий у лиц с ожирением (соответственно в 3,5 раза чаще выявлялся дефицит апоА-1 и в 2,5 раза чаще наблюдалось повышение уровня апоВ).

Анализ концентраций цитокинов в крови проводили персонализированно, с выявлением параллельного увеличения уровней транспортной формы липида, лиганда и цитокина. Случаи расхождения (несоответствия) были исключены из анализа.

Повышенные концентрации изучаемых в работе цитокинов в крови, совпадающие с дислипотеинемией, у лиц с нормальной массой тела выявлены в пределах 1–13 % случаев. При ожирении частота повышенных концентраций цитокинов возрастала в 2–7 раз; наиболее резкие различия получены относительно ИЛ-6, частота регистрации повышенных концентраций которого в группе с ожирением доходила до 44 %.

Согласно корреляционному анализу, значительное повышение концентрации ИЛ-1β в крови северян ассоциировано с ростом уровней ЛПНП, ЛПОНП и ТГ ($r = 0,72; 0,68$ и $0,77$). Частота увеличения уровня TNF-α была наиболее значимой (36,28 % случаев) при аномально высоких концентрациях ТГ ($r = 0,75$). Повышенные концентрации ИЛ-6 наиболее часто ассоциировались с ростом содержания в крови нескольких транспортных форм: ЛПНП, ЛПОНП, оЛПНП и ТГ ($r = 0,69; 0,76; 0,81$ и $0,77$). Содержание ИЛ-10 более чем в 40 % случаев было повышено в крови у лиц с аномально высокими уровнями ЛПНП и ЛПОНП ($r = 0,64$ и $0,66$).

Обсуждение. Исследование показало, что содержание цитокинов в крови выше физиологического уровня у жителей Европейского Севера России ассоциировано с ростом уровней в крови транспортных форм: ЛПНП, ЛПОНП и оЛПНП.

Известно, что увеличение содержания ИЛ-1β в крови человека совпадает с повышением уровней острофазовых белков [15], двух-

цепочечной ДНК [16], простагландинов, олеиновой и пальмитиновой кислот [17, 18]. ИЛ-1β запускает продукцию TNF-α, отличительной особенностью которого является способность угнетения ключевого фермента липолиза – триацилглицероллипазы, активации синтазы жирных кислот и митогенактивируемых протеинкиназ [19]. Поэтому рост концентраций в крови TNF-α наиболее тесно связан с повышением уровня ТГ. Секреция ИЛ-6 инициируется влиянием ИЛ-1β, TNF-α, триптазы, гистамина или прямой стимуляцией тучными клетками [20]. ИЛ-6 регулирует синтез острофазовых белков и апоА, является маркером тканевого повреждения [7, 21], усиливает продукцию кортизола и регулирует экспрессию гипоталамических нейропептидов [22], рост его уровня ассоциирован с повышением концентрации мембранных рецепторов к трансферрину [23]. ИЛ-6 стимулирует липолиз и окисление жиров, что обеспечивает пополнение энергетического ресурса организма человека [24]. ИЛ-10 играет основную роль в формировании иммунной толерантности [25]. Механизм его влияния связан с сокращением количества мембранных рецепторов (не совсем ясно, путем шеддинга или ингибиции экспрессии). ИЛ-10, активируя натуральные киллеры, ингибирует уровень воспалительной реакции в эндотелии и даже жировой ткани путем экспрессии множества митогенных и антиапоптотических молекул. Выработка ИЛ-10 требует более сильной стимуляции Toll-подобных рецепторов, чем стимуляция синтеза TNF-α и других провоспалительных цитокинов [26]. Формирование толерантности к аномальным концентрациям в крови липидов и других биологически активных веществ является закономерным механизмом регуляции по типу обратной связи и может быть использовано в качестве критерия неблагоприятного прогноза развития дислипотеинемии.

Проведенное исследование позволило сделать следующие выводы:

1. Частота регистрации дислипотеинемий у взрослых северян с физиологически

нормальной массой тела колеблется в пределах 5–20 %; при увеличении ИМТ до 31–40 кг/м² частота дислиппротеинемий выше в 2,8–3,9 раза и колеблется в пределах 19–58 %.

2. Частота реакций с повышенными концентрациями цитокинов, ассоциированных с дислиппротеинемией, у северян с ожирением возрастает в 2–7 раз.

3. Наиболее часто усиленная активность цитокиновых реакций преимущественно ассоциирована с повышенными концентрациями ЛПНП.

4. Рост концентраций IL-6 в крови на фоне дислиппротеинемии у северян с ожирением можно считать критерием риска формирования недостаточности эндотоза липопротеинов промежуточной плотности гепатоцитами.

5. Установлена взаимосвязь недостаточности лигандного обеспечения апоА-1 и апоВ с частотой регистрации повышенных концентраций ЛПОНП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Le G., Novotny S.A., Mader T.L., Greising S.M., Chan S.S.K., Kyba M., Lowe D.A., Warren G.L. A Moderate Oestradiol Level Enhances Neutrophil Number and Activity in Muscle After Traumatic Injury but Strength Recovery Is Accelerated // *J. Physiol.* 2018. Vol. 596, № 19. P. 4665–4680. DOI: [10.1113/JP276432](https://doi.org/10.1113/JP276432)
2. Князева Л.И., Шишова А.С., Степченко М.А. Динамика показателей иммунного статуса и ригидности сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией с ожирением // *Фундам. исследования.* 2012. № 7-2. С. 338–343.
3. Giannakopoulou C.E., Sotiriou A., Dettoraki M., Yang M., Perlikos F., Toumpanakis D., Prezerakos G., Koutsourelakis I., Kastis G.A., Vassilakopoulou V., Mizi E., Papalois A., Greer J.J., Vassilakopoulos T. Regulation of Breathing Pattern by IL-10 // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2019. Vol. 317, № 1. P. R190–R202. DOI: [10.1152/ajpregu.00065.2019](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00065.2019)
4. Steensberg A., Febbraio M.A., Osada T., Schjerling P., Hall G., Saltin B., Pedersen B.K. Interleukin-6 Production in Contracting Human Skeletal Muscle Is Influenced by Pre-Exercise Glycogen Content // *J. Physiol.* 2001. Vol. 537, № 2. P. 633–639. DOI: [10.1111/j.1469-7793.2001.00633.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.00633.x)
5. Snodgrass R.G., Boß M., Zezina E., Weigert A., Dehne N., Fleming I., Brüne B., Namgaladze D. Hypoxia Potentiates Palmitate-Induced Pro-Inflammatory Activation of Primary Human Macrophages // *J. Biol. Chem.* 2016. Vol. 291, № 1. P. 413–424. DOI: [10.1074/jbc.M115.686709](https://doi.org/10.1074/jbc.M115.686709)
6. Катинас Е.Б., Рябова М.А., Карпищенко С.А. Цитокиновый состав ларингеального секрета у больных рецидивирующим папилломатозом гортани при местной терапии интерфероном альфа-2 // *Рос. иммунол. журн.* 2008. Т. 2(11), № 2. С. 186–196.
7. Van Snick J. Interleukin-6: An Overview // *Annu. Rev. Immunol.* 1990. Vol. 8. P. 253–278. DOI: [10.1146/annurev.iy.08.040190.001345](https://doi.org/10.1146/annurev.iy.08.040190.001345)
8. Schwartz E.A., Zhang W.-Y., Karnik S.K., Borwege S., Anand V.R., Laine P.S., Su Y., Reaven P.D. Nutrient Modification of the Innate Immune Response: A Novel Mechanism by Which Saturated Fatty Acids Greatly Amplify Monocyte Inflammation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010. Vol. 30, № 4. P. 802–808. DOI: [10.1161/ATVBAHA.109.201681](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.201681)
9. Титов В.Н., Рожкова Т.А., Каминная В.И. Роль избыточного количества мясной пищи в патогенезе атеросклероза и атероматоза у животных и человека (обзор) // *Журн. мед.-биол. исследований.* 2018. Т. 6, № 2. С. 174–187. DOI: [10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.174](https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.174)
10. Титов В.Н., Крылин В.В., Ширяева Ю.К. Профилактика атеросклероза. Избыток в пище пальмитиновой кислоты – причина гиперхолестеринемии, синдрома воспаления, резистентности миоцитов к инсулину и апоптоза // *Клин. лаб. диагностика.* 2011. № 2. С. 4–15.

11. Cury-Boaventura M.F., Gorjão R., Martins de Lima T., Fiamoncini J., Godoy A.B.P., Deschamps F.C., Soriano F.G., Curi R. Effect of Medium/ ω -6 Long Chain Triglyceride-Based Emulsion on Leucocyte Death and Inflammatory Gene Expression // *Clin. Exp. Immunol.* 2011. Vol. 165, № 3. P. 383–392. DOI: [10.1111/j.1365-2249.2011.04432.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04432.x)
12. Ставинская О.А., Балашова С.Н. Участие лептина в регуляции программируемой клеточной гибели у лиц с дислипидемией // *Экология человека.* 2015. № 12. С. 34–37.
13. Diaconu A., Coculescu B.I., Manole G., Vultur H., Coculescu E.C., Stocheci C.M., Tudorache I.S., Dincă A.L., Dincă V.G. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2) – Possible Diagnostic and Risk Biomarker in Chronic Ischaemic Heart Disease // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2021. Vol. 36, № 1. P. 68–73. DOI: [10.1080/14756366.2020.1839447](https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1839447)
14. Nezos A., Skarlis C., Psarrou A., Markakis K., Garantziotis P., Papanikolaou A., Gravani F., Voulgarelis M., Tzioufas A.G., Koutsilieris M., Moutsopoulos H.M., Kotsifaki E., Mavragani C.P. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2: A Novel Contributor in Sjögren's Syndrome-Related Lymphoma? // *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. Art. № 683623. DOI: [10.3389/fimmu.2021.683623](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.683623)
15. Yazdi A.S., Ghoreschi K. The Interleukin-1 Family // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016. Vol. 941. P. 21–29. DOI: [10.1007/978-94-024-0921-5_2](https://doi.org/10.1007/978-94-024-0921-5_2)
16. Shin M.S., Kang Y., Lee N., Wahl E.R., Kim S.H., Kang K.S., Lazova R., Kang I. Self Double-Stranded (ds)DNA Induces IL-1 β Production from Human Monocytes by Activating NLRP3 Inflammasome in the Presence of Anti-dsDNA Antibodies // *J. Immunol.* 2013. Vol. 190, № 4. P. 1407–1415. DOI: [10.4049/jimmunol.1201195](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201195)
17. Snodgrass R.G., Huang S., Namgaladze D., Jandali O., Shao T., Sama S., Brüne B., Hwang D.H. Docosahexaenoic Acid and Palmitic Acid Reciprocally Modulate Monocyte Activation in Part Through Endoplasmic Reticulum Stress // *J. Nutr. Biochem.* 2016. Vol. 32. P. 39–45. DOI: [10.1016/j.jnutbio.2016.01.010](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.01.010)
18. Данилова Г.А. Механизмы действия интерлейкина-1 β на центральную хеморецепцию // XXII съезд Физиологического общества им. И.П. Павлова: тез. докл. Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2013. С. 142–143.
19. Liu J., Cao L., Feng Y., Li Y., Li T. MiR-338-3p Inhibits TNF- α -Induced Lipogenesis in Human Sebocytes // *Biotechnol. Lett.* 2017. Vol. 39, № 9. P. 1343–1349. DOI: [10.1007/s10529-017-2369-3](https://doi.org/10.1007/s10529-017-2369-3)
20. Montier Y., Lorentz A., Krämer S., Sellge G., Schock M., Bauer M., Schuppan D., Bischoff S.C. Central Role of IL-6 and MMP-1 for Cross Talk Between Human Intestinal Mast Cells and Human Intestinal Fibroblasts // *Immunobiology.* 2012. Vol. 217, № 9. P. 912–919. DOI: [10.1016/j.imbio.2012.01.003](https://doi.org/10.1016/j.imbio.2012.01.003)
21. Ridker P.M., MacFadyen J.G., Glynn R.J., Bradwin G., Hasan A.A., Rifai N. Comparison of Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Low-Density Lipoprotein Cholesterol as Biomarkers of Residual Risk in Contemporary Practice: Secondary Analyses from the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial // *Eur. Heart J.* 2020. Vol. 41, № 31. P. 2952–2961. DOI: [10.1093/eurheartj/ehaa160](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa160)
22. Señaris R.M., Trujillo M.L., Navia B., Comes G., Ferrer B., Giralt M., Hidalgo J. Interleukin-6 Regulates the Expression of Hypothalamic Neuropeptides Involved in Body Weight in a Gender-Dependent Way // *J. Neuroendocrinol.* 2011. Vol. 23, № 8. P. 675–686. DOI: [10.1111/j.1365-2826.2011.02158.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02158.x)
23. Самодова А.В., Добродеева Л.К., Штаборов В.А., Пашинская К.О. Влияние реакций мозгового натрийуретического пептида, присина, эндотелина 1 на состояние иммунной системы, работающих на архипелаге Шпицберген, в зависимости от срока проживания // *Вестн. Кольск. науч. центра РАН.* 2018. Т. 10, № 3. С. 87–92.
24. Wedell-Neergaard A.S., Lang Lehrskov L., Christensen R.H., Legaard G.E., Dorph E., Larsen M.K., Launbo N., Fagerlind S.R., Seide S.K., Nymand S., Ball M., Vinum N., Dahl C.N., Henneberg M., Ried-Larsen M., Nybing J.D., Christensen R., Rosenmeier J.B., Karstoft K., Pedersen B.K., Ellingsgaard H., Krogh-Madsen R. Exercise-Induced Changes in Visceral Adipose Tissue Mass Are Regulated by IL-6 Signaling: A Randomized Controlled Trial // *Cell Metab.* 2019. Vol. 29, № 4. P. 844–855. DOI: [10.1016/j.cmet.2018.12.007](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.12.007)
25. Wang X., Wong K., Ouyang W., Rutz S. Targeting IL-10 Family Cytokines for the Treatment of Human Diseases // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2019. Vol. 11, № 2. Art. № a028548. DOI: [10.1101/cshperspect.a028548](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028548)
26. Dhus O., Bunk S., von Aulock S., Hermann C. IL-10 Release Requires Stronger Toll-Like Receptor 4-Trigging Than TNF: A Possible Explanation for the Selective Effects of Heterozygous TLR4 Polymorphism Asp(299)Gly on IL-10 Release // *Immunobiology.* 2008. Vol. 213, № 8. P. 621–627. DOI: [10.1016/j.imbio.2008.03.001](https://doi.org/10.1016/j.imbio.2008.03.001)

References

1. Le G., Novotny S.A., Mader T.L., Greising S.M., Chan S.S.K., Kyba M., Lowe D.A., Warren G.L. A Moderate Oestradiol Level Enhances Neutrophil Number and Activity in Muscle After Traumatic Injury but Strength Recovery Is Accelerated. *J. Physiol.*, 2018, vol. 596, no. 19, pp. 4665–4680. DOI: [10.1113/JP276432](https://doi.org/10.1113/JP276432)
2. Knyazeva L.I., Shishova A.S., Stepchenko M.A. Dinamika pokazateley immunnogo statusa i rigidnosti sosudistoy stenki u bol'nykh arterial'noy gipertenziey s ozhireniem [Dynamics of Indicators of the Immune Status and Rigidity of the Vascular Wall in Patients Suffering from Arterial Hypertension with Obesity]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2012, no. 7-2, pp. 338–343.
3. Giannakopoulou C.E., Sotiriou A., Dettoraki M., Yang M., Perlikos F., Toumpanakis D., Prezerakos G., Koutsourelakis I., Kastis G.A., Vassilakopoulou V., Mizi E., Papalois A., Greer J.J., Vassilakopoulos T. Regulation of Breathing Pattern by IL-10. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2019, vol. 317, no. 1, pp. R190–R202. DOI: [10.1152/ajpregu.00065.2019](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00065.2019)
4. Steensberg A., Febbraio M.A., Osada T., Schjerling P., Hall G., Saltin B., Pedersen B.K. Interleukin-6 Production in Contracting Human Skeletal Muscle Is Influenced by Pre-Exercise Glycogen Content. *J. Physiol.*, 2001, vol. 537, no. 2, pp. 633–639. DOI: [10.1111/j.1469-7793.2001.00633.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.00633.x)
5. Snodgrass R.G., Boß M., Zezina E., Weigert A., Dehne N., Fleming I., Brüne B., Namgaladze D. Hypoxia Potentiates Palmitate-Induced Pro-Inflammatory Activation of Primary Human Macrophages. *J. Biol. Chem.*, 2016, vol. 291, no. 1, pp. 413–424. DOI: [10.1074/jbc.M115.686709](https://doi.org/10.1074/jbc.M115.686709)
6. Katinas E.B., Ryabova M.A., Karpishchenko S.A. Tsitokinovyy sostav laringeal'nogo sekreta u bol'nykh retsidiviruyushchim papillomatozom gortani pri mestnoy terapii interferonom al'fa-2 [Cytokine Composition of Laryngeal Secretion in Patients with Recurrent Laryngeal Papillomatosis at Local Therapy with Interferon Alfa-2]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*, 2008, vol. 2, no. 2, pp. 186–196.
7. Van Snick J. Interleukin-6: An Overview. *Annu. Rev. Immunol.*, 1990, vol. 8, pp. 253–278. DOI: [10.1146/annurev.ij.08.040190.001345](https://doi.org/10.1146/annurev.ij.08.040190.001345)
8. Schwartz E.A., Zhang W.-Y., Karnik S.K., Borwege S., Anand V.R., Laine P.S., Su Y., Reaven P.D. Nutrient Modification of the Innate Immune Response: A Novel Mechanism by Which Saturated Fatty Acids Greatly Amplify Monocyte Inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2010, vol. 30, no. 4, pp. 802–808. DOI: [10.1161/ATVBAHA.109.201681](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.201681)
9. Titov V.N., Rozhkova T.A., Kaminnaya V.I. The Role of Excessive Meat Intake in the Pathogenesis of Atherosclerosis and Atheromatosis in Humans and Animals (Review). *J. Med. Biol. Res.*, 2018, vol. 6, no. 2, pp. 174–187. DOI: [10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.174](https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.174)
10. Titov V.N., Krylin V.V., Shiryayeva Yu.K. Profilaktika ateroskleroza. Izbytok v pishche pal'mitinovoy kisloty – prichina giperkholesterinemii, sindroma vospaleniya, rezistentnosti miotsitov k insulinu i apoptoza [Prevention of Atherosclerosis. Excess Palmitic Acid in Food Is a Cause of Hypercholesterolemia, Inflammatory Syndrome, Insulin Resistance in Myocytes, and Apoptosis]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2011, no. 2, pp. 4–15.
11. Cury-Boaventura M.F., Gorjão R., Martins de Lima T., Fiamoncini J., Godoy A.B.P., Deschamps F.C., Soriano F.G., Curi R. Effect of Medium/ω-6 Long Chain Triglyceride-Based Emulsion on Leucocyte Death and Inflammatory Gene Expression. *Clin. Exp. Immunol.*, 2011, vol. 165, no. 3, pp. 383–392. DOI: [10.1111/j.1365-2249.2011.04432.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04432.x)
12. Stavinskaya O.A., Balashova S.N. Uchastie leptina v regulyatsii programmiruemykh kletochnoy gibeli u lits s dislipidemiyei [The Involvement of Leptin in the Regulation of Programmed Cell Death in Persons with Dyslipidemia]. *Ekologiya cheloveka*, 2015, no. 12, pp. 34–37.
13. Diaconu A., Coculescu B.I., Manole G., Vultur H., Coculescu E.C., Stocheci C.M., Tudorache I.S., Dincă A.L., Dincă V.G. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2) – Possible Diagnostic and Risk Biomarker in Chronic Ischaemic Heart Disease. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 2021, vol. 36, no. 1, pp. 68–73. DOI: [10.1080/14756366.2020.1839447](https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1839447)
14. Nezos A., Skarlis C., Psarrou A., Markakis K., Garantziotis P., Papanikolaou A., Gravani F., Voulgarelis M., Tzioufas A.G., Koutsilieris M., Moutsopoulos H.M., Kotsifaki E., Mavragani C.P. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2: A Novel Contributor in Sjögren's Syndrome-Related Lymphoma? *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12. Art. no. 683623. DOI: [10.3389/fimmu.2021.683623](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.683623)

15. Yazdi A.S., Ghoreschi K. The Interleukin-1 Family. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2016, vol. 941, pp. 21–29. DOI: [10.1007/978-94-024-0921-5_2](https://doi.org/10.1007/978-94-024-0921-5_2)
16. Shin M.S., Kang Y., Lee N., Wahl E.R., Kim S.H., Kang K.S., Lazova R., Kang I. Self Double-Stranded (ds) DNA Induces IL-1 β Production from Human Monocytes by Activating NLRP3 Inflammasome in the Presence of Anti-dsDNA Antibodies. *J. Immunol.*, 2013, vol. 190, no. 4, pp. 1407–1415. DOI: [10.4049/jimmunol.1201195](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201195)
17. Snodgrass R.G., Huang S., Namgaladze D., Jandali O., Shao T., Sama S., Brüne B., Hwang D.H. Docosahexaenoic Acid and Palmitic Acid Reciprocally Modulate Monocyte Activation in Part Through Endoplasmic Reticulum Stress. *J. Nutr. Biochem.*, 2016, vol. 32, pp. 39–45. DOI: [10.1016/j.jnutbio.2016.01.010](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.01.010)
18. Danilova G.A. Mekhanizmy deystviya interleykina-1 β na tsentral'nyuyu khemoretseptsiyu [Mechanisms of Interleukin-1 β Action on Central Chemoreception]. *XXII s'ezd Fiziologicheskogo obshchestva im. I.P. Pavlova* [The 22nd Congress of I.P. Pavlov Physiological Society]. Volgograd, 2013, pp. 142–143.
19. Liu J., Cao L., Feng Y., Li Y., Li T. MiR-338-3p Inhibits TNF- α -Induced Lipogenesis in Human Sebocytes. *Biotechnol. Lett.*, 2017, vol. 39, no. 9, pp. 1343–1349. DOI: [10.1007/s10529-017-2369-3](https://doi.org/10.1007/s10529-017-2369-3)
20. Montier Y., Lorentz A., Krämer S., Sellge G., Schock M., Bauer M., Schuppan D., Bischoff S.C. Central Role of IL-6 and MMP-1 for Cross Talk Between Human Intestinal Mast Cells and Human Intestinal Fibroblasts. *Immunobiology*, 2012, vol. 217, no. 9, pp. 912–919. DOI: [10.1016/j.imbio.2012.01.003](https://doi.org/10.1016/j.imbio.2012.01.003)
21. Ridker P.M., MacFadyen J.G., Glynn R.J., Bradwin G., Hasan A.A., Rifai N. Comparison of Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Low-Density Lipoprotein Cholesterol as Biomarkers of Residual Risk in Contemporary Practice: Secondary Analyses from the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial. *Eur. Heart J.*, 2020, vol. 41, no. 31, pp. 2952–2961. DOI: [10.1093/eurheartj/ehaa160](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa160)
22. Señaris R.M., Trujillo M.L., Navia B., Comes G., Ferrer B., Giralt M., Hidalgo J. Interleukin-6 Regulates the Expression of Hypothalamic Neuropeptides Involved in Body Weight in a Gender-Dependent Way. *J. Neuroendocrinol.*, 2011, vol. 23, no. 8, pp. 675–686. DOI: [10.1111/j.1365-2826.2011.02158.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02158.x)
23. Samodova A.V., Dobrodeeva L.K., Shtaborov V.A., Pashinskaya K.O. Vliyanie reaktsiy mozgovogo natriureticheskogo peptida, irisina, endotelina 1 na sostoyanie immunnoy sistemy, rabotayushchikh na arhipelage Shpitsbergen, v zavisimosti ot sroka prozhivaniya [Influence of Brain Natriuretic Peptide, Irisin and Endothelin-1 Reactions on the Immune System in Persons Working in the Svalbard Archipelago Depending on Duration of Stay]. *Vestnik Kol'skogo nauchogo tsentra RAN*, 2018, vol. 10, no. 3, pp. 87–92.
24. Wedell-Neergaard A.S., Lang Lehrskov L., Christensen R.H., Legaard G.E., Dorph E., Larsen M.K., Launbo N., Fagerlind S.R., Seide S.K., Nymand S., Ball M., Vinum N., Dahl C.N., Henneberg M., Ried-Larsen M., Nybing J.D., Christensen R., Rosenmeier J.B., Karstoft K., Pedersen B.K., Ellingsgaard H., Krogh-Madsen R. Exercise-Induced Changes in Visceral Adipose Tissue Mass Are Regulated by IL-6 Signaling: A Randomized Controlled Trial. *Cell Metab.*, 2019, vol. 29, no. 4, pp. 844–855. DOI: [10.1016/j.cmet.2018.12.007](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.12.007)
25. Wang X., Wong K., Ouyang W., Rutz S. Targeting IL-10 Family Cytokines for the Treatment of Human Diseases. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2019, vol. 11, no. 2. Art. no. a028548. DOI: [10.1101/cshperspect.a028548](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028548)
26. Dhus O., Bunk S., von Aulock S., Hermann C. IL-10 Release Requires Stronger Toll-Like Receptor 4-Triggering Than TNF: A Possible Explanation for the Selective Effects of Heterozygous TLR4 Polymorphism Asp(299)Gly on IL-10 Release. *Immunobiology*, 2008, vol. 213, no. 8, pp. 621–627. DOI: [10.1016/j.imbio.2008.03.001](https://doi.org/10.1016/j.imbio.2008.03.001)

Corresponding author: Natal'ya Geshavets, address: prosp. Lomonosova 249, Arkhangelsk, 163000, Russian Federation; e-mail: geshavetsnp@mail.ru

For citation: Geshavets N.P., Pashinskaya K.O., Dobrodeeva L.K. Cytokine Response in Dyslipoproteinemia in Adults Living in the European North of Russia Depending on Their Body Mass Index. *Journal of Medical and Biological Research*, 2023, vol. 11, no. 2, pp. 174–183. DOI: 10.37482/2687-1491-Z139

DOI: 10.37482/2687-1491-Z139

*Natal'ya P. Geshavets**/** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5822-7281>
*Kseniya O. Pashinskaya** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6774-4598>
*Liliya K. Dobrodeeva** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3211-7716>

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

**Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov
(Arkhangelsk, Russian Federation)

CYTOKINE RESPONSE IN DYSLIPOPROTEINEMIA IN ADULTS LIVING IN THE EUROPEAN NORTH OF RUSSIA DEPENDING ON THEIR BODY MASS INDEX

An increase in proinflammatory cytokine content in the blood is a stereotypical inflammatory response, regardless of the etiology or type of inflammation. Since cytokines exhibit pleiotropy, they serve as signalling molecules in intercellular interactions and stimulate the functional activity of cells, their proliferation and differentiation. The **purpose** of this study was to identify the frequency of elevated cytokine levels in dyslipoproteinemia in adults with different body weight living in the European North of Russia. **Materials and methods.** The study involved 313 residents of Arkhangelsk aged 45–60 years: with normal body weight (211 subjects; body mass index up to 30 kg/m²) and obesity (102 subjects; body mass index 31–40 kg/m²). The enzymatic and turbidimetric methods were applied to evaluate lipid profile parameters using an automatic biochemical analyser; cytokine levels were determined using solid-phase enzyme immunoassay. **Results.** In subjects with normal body weight, elevated blood concentrations of the cytokines under study coinciding with dyslipoproteinemia were detected in 2–11 % of cases. In obesity, elevated cytokine levels were 2–7 times more frequent; the sharpest differences were observed regarding IL-6, whose elevated concentrations reached 44 % of cases. A significant increase in IL-1 β concentrations in the blood of the subjects is associated with an increase in the levels of low-density lipoproteins (LDL) and very-low-density lipoproteins (VLDL) as well as triglycerides (TG). The frequency of increased TNF- α levels was the most significant (36.28 %) at abnormally high TG concentrations. Elevated IL-6 levels were most often associated with an increase in the blood concentration of several transport forms: LDL, VLDL, oxidized LDL, and TG. In over 40 % of cases, increased IL-10 was observed in the blood of individuals with abnormally high levels of LDL and VLDL. Thus, obese residents of the European North of Russia are characterized by a more pronounced cytokine response. At the same time, cytokine response (irrespective of the body mass) is primarily associated with an increase in the blood levels of LDL, VLDL and oxidized LDL.

Keywords: cytokines, cytokine response, inflammation, lipid profile, dyslipoproteinemia, obesity, European North of Russia.

Received 25 November 2022
Accepted 28 December 2022
Published 27 April 2023

Поступила 25.11.2022
Принята 28.12.2022
Опубликована 27.04.2023

УДК 612.82:[612.13+611.81]

DOI: 10.37482/2687-1491-Z144

**АСИММЕТРИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ
В БАССЕЙНЕ ВНУТРЕННИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ У СТУДЕНТОВ
ПРИ КРАТКОВРЕМЕННОЙ УМСТВЕННОЙ НАГРУЗКЕ:
СВЯЗЬ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ КОНТРОЛЯ ПОВЕДЕНИЯ¹**

П.А. Продиус*/**/** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1106-120X>

А.Е. Баженов* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2397-9904>

М.Д. Берстнева* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8798-6954>

*Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского
(Нижний Новгород)

**Приволжский исследовательский медицинский университет
(Нижний Новгород)

***Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия
(Нижний Новгород)

Цель исследования – изучение связи мозгового кровообращения при кратковременной умственной нагрузке с эффективностью контроля поведения. Результаты ранее опубликованных исследований не позволяют получить однозначную картину функциональной перестройки мозгового кровообращения в ответ на умственную деятельность. Одной из причин неоднозначности результатов могут быть индивидуальные различия. Это подтверждается наличием типологических особенностей мозгового кровообращения в покое и при умственной нагрузке. Авторы данной работы обратили внимание на еще одну потенциальную типологическую характеристику – билатеральную асимметрию мозгового кровообращения в бассейне внутренних сонных артерий. Известные данные позволяют предположить связь асимметрии мозгового кровообращения с продуктивностью умственной деятельности и эффективностью контроля поведения. **Материалы и методы.** Методом реоэнцефалографии у 20 студентов (возраст – 19–23 лет) изучались показатели мозгового кровообращения во время умственной нагрузки (проба Go/No-Go). Стимульный материал предъявлялся на мониторе с помощью программы PsychoPy. Оценивалось время реакции и количество ошибок. Реоэнцефалограмма регистрировалась с помощью прибора «Рео-Спектр». Пульсовое кровенаполнение в бассейне

¹**Вклад авторов:** Продиус П.А. – анализ литературы, дизайн эксперимента, научное руководство, вторичный анализ данных, написание статьи; Баженов А.Е. – анализ литературы, регистрация физиологических и поведенческих данных, первичный анализ и обсуждение данных; Берстнева М.Д. – регистрация физиологических и поведенческих данных, первичный анализ и обсуждение данных.

Ответственный за переписку: Продиус Петр Анатольевич, адрес: 603950, Нижний Новгород, просп. Гагарина, д. 25, корп. 1; e-mail: prodiusnn@yandex.ru

Для цитирования: Продиус П.А., Баженов А.Е., Берстнева М.Д. Асимметрия мозгового кровообращения в бассейне внутренних сонных артерий у студентов при кратковременной умственной нагрузке: связь с эффективностью контроля поведения // Журн. мед.-биол. исследований. 2023. Т. 11, № 2. С. 184–196. DOI: 10.37482/2687-1491-Z144

внутренних сонных артерий в покое и во время умственной нагрузки оценивалось по амплитудно-частотному показателю, асимметрия кровообращения в лобных отделах – по коэффициенту асимметрии. **Результаты.** При кратковременной умственной нагрузке у студентов наблюдалась тенденция к умеренному увеличению пульсового кровенаполнения в лобных отделах. Установлена отрицательная корреляция между амплитудно-частотным показателем в правой лобной области и количеством ошибок в пробе Go/No-Go. Исследование взаимосвязи асимметрии кровообращения в бассейне внутренних сонных артерий и точности выполнения пробы Go/No-Go выявило положительную корреляцию между преобладанием кровотока в левой лобной области и точностью выполнения пробы. Обсуждается перспективность использования асимметрии церебрального кровообращения в бассейне внутренних сонных артерий для прогнозирования эффективности умственной деятельности.

Ключевые слова: реоэнцефалография, кратковременная умственная нагрузка, Go/No-Go, мозговое кровообращение, бассейн внутренних сонных артерий, адаптация к умственной нагрузке, контроль поведения, функциональная асимметрия мозга.

Одной из важнейших особенностей XXI века является существенное изменение характера деятельности человека. За счет увеличения производительности труда путем автоматизации и роботизации доля физической нагрузки существенно снизилась. Вместе с тем резко выросла информационная нагрузка на мозг человека в виде различных коммуникаций, текстов, мультимедийных источников, гипертекста и т. д. Для удовлетворительной адаптации человека к современной информационной и коммуникационной среде необходима адекватная перестройка мозгового кровообращения. В связи с этим тема адаптации кровообращения к умственной деятельности представляет как академический, так и сугубо практический интерес.

Мозговое кровоснабжение у взрослых людей характеризуется относительным постоянством и определенной пространственной организацией. Пульсовое кровенаполнение сосудов головного мозга в бассейне внутренней сонной артерии более выражено, чем в бассейне позвоночных артерий.

Наряду с отличиями в кровоснабжении передних и задних отделов головного мозга описывается также межполушарная (билатеральная) асимметрия мозгового кровоснабжения, которая может наблюдаться в покое или возникать при функциональных нагрузках. В состоянии покоя в норме коэффициент асимметрии может колебаться в пределах 15–20 %.

При этом асимметрия у взрослых и учеников старших классов чаще проявляется большим кровенаполнением в левой гемисфере [1–3].

Отдельный интерес представляет перестройка мозгового кровообращения при кратковременной и долговременной умственной нагрузке. С одной стороны, существует общее фундаментальное представление об адаптационных механизмах мозгового кровообращения. Умственная деятельность приводит к активации определенных областей мозга, что требует повышения кровотока. Ведущая роль в этом принадлежит нервно-сосудистой единице, включающей нейрон, астроглию и церебральный микрососуд. При активации нейронов через астроциты поступают сигналы к местным артериолам, вызывая их дилатацию и увеличение кровотока [4]. С другой стороны, при изучении литературных данных о перестройке мозгового кровообращения в ответ на умственную деятельность мы столкнулись с довольно пестрыми, а порой и противоречивыми научными данными. В ряде работ указывается, что кратковременная умственная нагрузка не вызывает значимых изменений пульсового кровенаполнения и изменения тонуса сосудов [5, 6]. Есть также исследования, где обнаружено увеличение пульсового кровенаполнения и снижение тонуса артерий в лобных отделах при такой нагрузке [7].

Обобщая данные изменений церебральной гемодинамики при кратковременной нагрузке с результатами, полученными при изучении долговременной адаптации к умственной деятельности [8, 9], можно сказать, что удовлетворительная адаптация к умственной нагрузке характеризуется увеличением пульсового кровенаполнения и уменьшением тонуса сосудов. При длительной нагрузке, большом эмоциональном напряжении или неблагоприятном течении адаптации мозгового кровотока можно наблюдать уменьшение кровенаполнения, повышение тонуса сосудов и затруднение венозного оттока. Вместе с тем по имеющимся данным трудно составить полную картину, как мозг осуществляет быструю перестройку мозгового кровоснабжения и почему у одних испытуемых при этом умственная деятельность более эффективная, а у других сопряжена с совершением ошибок или со снижением темпа.

Можно предположить, что для регуляции мозгового кровообращения имеют значение индивидуальные особенности, которые формируются в процессе онтогенеза при гетерохронном созревании мозга. Существуют данные о типологических отличиях церебрального кровообращения в покое. Например, по реографическому систолическому индексу предложено различать следующие типы мозгового кровообращения: гиповолемический, нормоволемический и гиперводемический [10]. По показателю тонуса сосудов микроциркуляторного русла (дикротический индекс – ДИК) были выделены гиперрезистивный (ДИК > 70 %), норморезистивный (ДИК = 40–70 %) и гипорезистивный типы кровообращения (ДИК < 40 %) [1].

У детей разных возрастных групп ранее было выявлено два типа реакции на умственную нагрузку – увеличение кровенаполнения мозга со снижением тонуса сосудов и снижение кровенаполнения с увеличением тонуса сосудов [11]. Позже выделено три типа: повышение пульсового кровенаполнения, понижение кровенаполнения и неустойчивая реакция [12]. Третий тип реагирования церебрального кровообращения на умственную нагрузку также охарактеризован как тип с повышением ча-

стоты сердечных сокращений и перераспределением кровотока между отделами мозга [13].

В качестве фактора индивидуальных особенностей мозгового кровообращения можно также рассматривать функциональную межполушарную асимметрию. Кратковременная физическая или умственная нагрузка способна вызывать или усиливать межбассейновую и межполушарную асимметрию [3]. Необходимо отметить, что изменение кровотока может зависеть от типа функциональной нагрузки. Например, чтение латерализует кровообращение в левой гемисфере, а пространственный тест – в правой [14].

Умственная деятельность связана с активностью различных отделов коры больших полушарий, но особенно с деятельностью лобной коры, осуществляющей контроль поведения. Функциональные изменения мозгового кровообращения в лобных отделах при умственной и других видах нагрузки могут быть связаны с индивидуальными особенностями, например с темпераментом. У сангвиников наблюдается повышение тонуса сосудов в лобных отделах, у меланхоликов – понижение тонуса и затруднение венозного оттока [15]. Межполушарная асимметрия кровообращения в бассейне внутренних сонных артерий может обуславливать особенности поведения как в норме, так и при нарушениях психических функций. Например, взрослые мужчины с более активным поведением характеризуются выраженной межполушарной асимметрией в бассейне внутренних сонных артерий в отличие от группы с менее активным поведением [16]. У лиц с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) наблюдают более импульсивное поведение с совершением большего количества ошибок по сравнению со здоровыми людьми. СДВГ у взрослых проявляется снижением внимания и памяти, а также повышением импульсивности [17]. Для взрослых с СДВГ характерен агрессивный стиль вождения автомобиля, и они чаще становятся виновниками дорожно-транспортных происшествий [18]. Изменения когнитивной сферы и контроля поведения при СДВГ могут быть связаны с билатеральной

асимметрией мозгового кровообращения в лобной коре. По имеющимся данным, у детей 7–10 лет с СДВГ реографический индекс (РИ) и амплитудно-частотный показатель (АЧП) в бассейне правой внутренней сонной артерии больше, чем в бассейне левой [19]. Также по данным околоинфракрасной спектроскопии у детей с СДВГ обнаружены асимметрия уровня сатурации (SpO₂) в лобных отделах и связь между снижением SpO₂ в префронтальной коре и числом ошибочных нажатий No-Go в пробе Go/No-Go [20, 21].

Таким образом, проблема межполушарной асимметрии мозгового кровообращения в большей мере исследовалась как маркер психических нарушений. Как данная асимметрия типологическая особенность изучалась в меньшей степени, в т. ч. ее роль в умственной деятельности и контроле поведения. Приведенные выше данные позволяют предположить, что возможна связь исполнительного контроля с межполушарной асимметрией мозгового кровообращения в бассейне внутренних сонных артерий в покое и во время умственной деятельности.

Целью данной работы стало изучение связи мозгового кровообращения при кратковременной умственной нагрузке с эффективностью контроля поведения. Задачи исследования: изучение временной динамики показателей мозгового кровообращения во время пробы Go/No-Go; анализ связи поведенческих показателей с мозговым кровообращением в правой и левой лобной области; установление особенностей взаимосвязи асимметрии кровообращения в бассейне внутренних сонных артерий с точностью выполнения пробы Go/No-Go.

Материалы и методы. Исследование было проведено на 20 добровольцах-студентах естественно-научного направления в возрасте 19–23 лет (разного пола), подписавших информированное согласие. Испытуемым было предложено выполнить задание на контроль внимания Go/No-Go, состоящее из двух частей длительностью по 7,5 мин с перерывом в 1 мин между ними. При предъявлении стимульного материала в виде частого значимого (Go – бук-

ва Н), незначимого редкого (No-Go – буква И) и незначимого редкого (Novel – различные знаки: @, ?, # и др.) символов испытуемые нажимали определенные кнопки [22]. Стимульный материал предъявлялся на мониторе с помощью программы PsychoPy [23] в случайном порядке.

Реоэнцефалограмма регистрировалась прибором «Рео-Спектр»: в покое (перед выполнением задания, в течение 1 мин) и во время теста Go/No-Go, включая период отдыха между частями. Для исследования кровоснабжения головного мозга применялась схема с фронтально-мастоидальным (Fm) и окципито-мастоидальным (Om) расположением электродов. Фронтально-мастоидальные отведения дают информацию о кровотоке в бассейне внутренних сонных артерий, окципито-мастоидальные – в бассейне позвоночных артерий [24]. Пульсовое кровенаполнение в бассейне внутренних сонных артерий оценивалось по данным АЧП – отношения РИ к длительности сердечного цикла в секундах. Эта величина характеризует объемный кровоток в исследуемой области в единицу времени. Коэффициент билатеральной асимметрии мозгового кровообращения в бассейнах внутренних сонных артерий рассчитывался как отношение АЧП в левом фронтально-мастоидальном отведении к АЧП в правом фронтально-мастоидальном отведении (FMs/FMd). Значение больше единицы означало преобладание кровотока в левой гемисфере, меньше единицы – в правой.

Обработка полученных данных осуществлялась следующим образом: в программе «Рео-Спектр» выделялись 5 циклов в середине минуты, после чего автоматически программой осуществлялось усреднение и вычисление показателей. Одновременно с реоэнцефалограммой регистрировалась электрокардиограмма. Средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) определялась автоматически на выделенном участке полиграммы, включающем реоэнцефалограмму и электрокардиограмму, программой «Рео-Спектр» по RR-интервалам.

Проверка на нормальность распределения данных проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Распределение АЧП, ЧСС и чис-

ла ошибочных нажатий No-Go отличалось от нормального, поэтому для анализа данных показателей использовались непараметрические критерии (Манна–Уитни и Вилкоксона), данные описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 ; Q_3). Время реакции подчинялось нормальному распределению и представлялось как среднее значение (M) и ошибка среднего (m), различия устанавливались по критерию Стьюдента. Корреляционный анализ между гемодинамическими и поведенческими показателями выполнялся по Спирмену. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Контроль поведения при умственной нагрузке. Среднее время реакции при нажатии кнопки на появление стимула Go в 1-й части пробы составило 0,399 с и незначительно уменьшилось во 2-й части – до 0,392 с (табл. 1). Среднее количество ошибочных нажатий на стимул No-Go в 1-й части пробы составило 6,3, во 2-й части – 6,8. В течение всей пробы ошибку No-Go допускали в среднем 6-7 раз.

Корреляционный анализ показал статистически значимую ($p < 0,01$) сильную отрицательную связь ($r = -0,563$) между средним временем реакции на стимул Go и количеством ошибочных нажатий на стимул No-Go, что характеризует группу испытуемых как неоднородную, которую можно условно разделить на импульсивную и рефлексивную подгруппы. Это подтверждает ранее полученные данные о том, что лица, которые быстрее нажимают кнопку при появлении стимула Go, чаще совершают ошибочное нажатие на стимул No-Go [25].

Частота сердечных сокращений при умственной нагрузке. В ответ на выполнение пробы Go/No-Go с 1-й минуты у студентов в среднем по группе наблюдалось умеренное повышение ЧСС, которое в целом сохранялось до последней минуты 2-й части пробы (рис. 1). Следует отметить, что у нескольких испытуемых не фиксировалось роста ЧСС. Следовательно, повышение ЧСС не являлось общей особенностью перестройки системной гемодинамики во время умственной на-

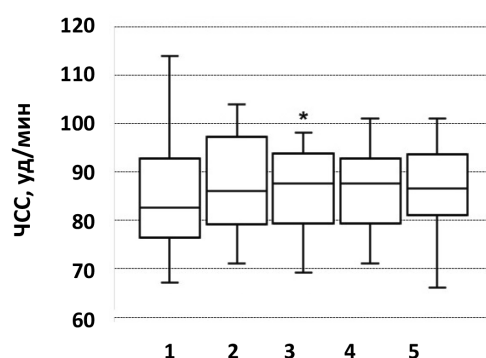


Рис. 1. Динамика частоты сердечных сокращений у студентов при выполнении пробы Go/No-Go, Me (Q_1 ; Q_3). Ось x: 1 – покой; 2 – 1-я минута 1-й части пробы; 3 – последняя минута 1-й части пробы; 4 – 1-я минута 2-й части пробы; 5 – последняя минута 2-й части пробы (* – установлены статистически значимые различия с уровнем покоя ($p = 0,031$))

Fig. 1. Heart rate dynamics in students during the Go/No-Go test, Me (Q_1 ; Q_3). X-axis: 1 – rest; 2 – 1st minute of the 1st part of the test; 3 – last minute of the 1st part of the test; 4 – 1st minute of the 2nd part of the test; 5 – last minute of the 2nd part of the test (* – statistically significant differences from the parameter at rest were detected ($p = 0.031$))

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ КОНТРОЛЯ ПОВЕДЕНИЯ У СТУДЕНТОВ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ПРОБЫ GO/NO-GO, $M \pm m$

BEHAVIOUR CONTROL PARAMETERS IN STUDENTS DURING THE GO/NO-GO TEST, $M \pm m$

Показатель	1-я часть пробы	2-я часть пробы	Среднее по пробе
Время реакции, мс	0,399±0,061	0,392±0,056	0,396±0,057
Число ошибок No-Go	6,30±3,35	6,80±5,03	6,55±5,13

грузки. Таким образом, выбор АЧП в качестве показателя пульсового кровенаполнения церебральных сосудов, на наш взгляд, является более адекватным по сравнению с использованием РИ, поскольку дает возможность нормировать данные.

Гемодинамика в бассейне внутренних сонных артерий при умственной нагрузке. Согласно динамике АЧП, во время выполнения 1-й половины пробы Go/No-Go левом (FMs) и правом (FMD) лобном отведении регистрировалось умеренное увеличение кровотока по сравнению с покоем. Во 2-й части пробы показатели незначительно отличались от уровня покоя (табл. 2).

дование дополнило их более подробными сведениями о временной динамике.

Взаимосвязь мозговой гемодинамики в бассейне внутренних сонных артерий с контролем поведения. По динамике АЧП (табл. 2) можно проследить тенденцию преобладания средних значений показателя в левой гемисфере. При этом средний коэффициент межполушарной асимметрии кровотока в течение пробы варьировал от 1,07 до 1,16. Корреляционный анализ не выявил статистически значимых зависимостей мозгового кровообращения в бассейне левой внутренней сонной артерии с поведенческими данными.

Обнаружена статистически значимая ($p = 0,024$) высокая положительная связь ($r = 0,503$)

Таблица 2

**ДИНАМИКА АЧП В БАССЕЙНАХ ВНУТРЕННИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ
У СТУДЕНТОВ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ПРОБЫ GO/NO-GO, Me (Q₁; Q₃)
AMPLITUDE-FREQUENCY INDEX DYNAMICS
IN THE INTERNAL CAROTID ARTERIES IN STUDENTS
DURING THE GO/NO-GO TEST, Me (Q₁; Q₃)**

Этап исследования	АЧП в бассейне сонной артерии	
	левой	правой
Покой	192 (135; 213)	188 (131; 254)
1-я часть пробы Go/No-Go:		
1-я минута	183 (141; 234)	198 (137; 275)
2-я минута	206 (147; 240)	202 (148; 262)
3-я минута	202 (141; 240)	190 (159; 250)
последняя минута	199 (132; 242)	214 (165; 261)
Отдых	186 (147; 241)	189 (141; 271)
2-я часть пробы Go/No-Go:		
1-я минута	182 (130; 220)	189 (109; 245)
2-я минута	195 (139; 242)	176 (135; 268)
3-я минута	188 (147; 209)	185 (127; 245)
последняя минута	184 (147; 230)	179 (119; 244)

Таким образом, во время умственной нагрузки не было выявлено статистически значимых изменений АЧП. Можно говорить о тенденции к увеличению пульсового кровенаполнения в 1-й части пробы. Эти результаты согласуются с литературными данными [2, 5, 6]. Наше исследование

между АЧП в бассейне правой внутренней сонной артерии в покое и числом ошибочных нажатий на стимул No-Go в 1-й части пробы. Больше ошибочных нажатий на запретный стимул No-Go совершали индивиды с более высоким АЧП в бассейне правой внутренней сонной артерии.

Корреляционный анализ также выявил статистически значимую ($p = 0,002$) очень сильную прямую ($r = 0,647$) зависимость АЧП в бассейне правой внутренней сонной артерии на последней минуте 1-й части пробы и общего количества ошибок No-Go 1-й части пробы (рис. 2).

время умственной деятельности может служить прогностическим показателем эффективности умственной деятельности.

Взаимосвязь асимметрии мозгового кровообращения с контролем поведения. С использованием показателей АЧП для левого и

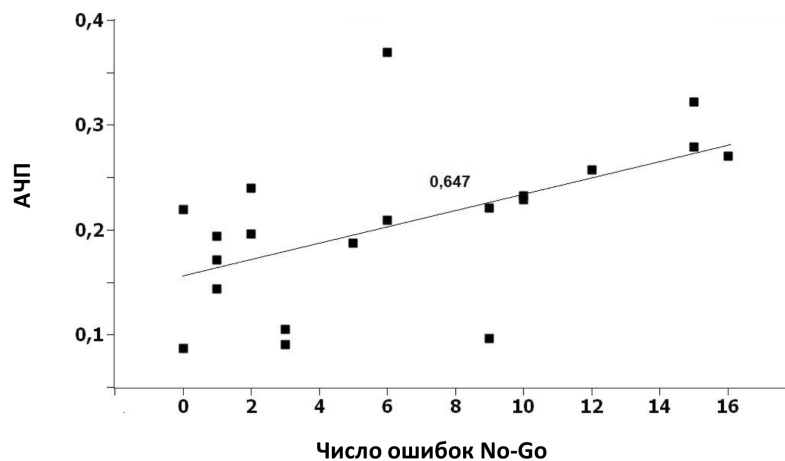


Рис. 2. Скаттерограмма корреляционного анализа АЧП в бассейне правой внутренней сонной артерии у студентов на последней минуте 1-й части пробы Go/No-Go и числа ошибок No-Go в 1-й части пробы

Fig. 2. Scatter plot for amplitude-frequency index analysis in the right internal carotid artery in students in the last minute of the 1st part of the Go/No-Go test (y-axis) and the number of No-Go errors in the 1st part of the test (x-axis)

Интересно также, что корреляционный анализ обнаружил статистически незначимую ($p = 0,111$) среднюю отрицательную зависимость ($r = -0,367$) АЧП в бассейне правой внутренней сонной артерии в покое и среднего времени реакции испытуемых. Данная тенденция также подчеркивает зависимость поведенческих особенностей во время умственной деятельности от церебральной гемодинамики в бассейне правой внутренней сонной артерии.

Более высокий уровень кровенаполнения в правой гемисфере дает более быстрый моторный ответ, но и большее количество ошибок в случаях, где требуется затормозить реакцию, т. е. испытуемые с более выраженным кровотоком в правой лобной области более импульсивны. Таким образом, уровень кровообращения в правой лобной области как в покое, так и во

правого отведений были рассчитаны коэффициенты асимметрии в покое и во время пробы Go/No-Go. Далее для 1-й и 2-й частей пробы вычислили средние значения коэффициента асимметрии АЧП и числа ошибочных нажатий на стимул No-Go. Используя эти данные, провели корреляционный анализ средних значений коэффициента асимметрии АЧП и среднего числа ошибочных нажатий на стимул No-Go, который показал, что асимметрия мозгового кровообращения во время умственной деятельности имеет высокую статистически значимую ($p = 0,021$) отрицательную связь ($r = -0,512$) с количеством ошибок No-Go (рис. 3). Таким образом, испытуемые с преобладанием пульсового кровенаполнения (в покое и, особенно, во время умственной нагрузки) в бассейне левой внутренней сонной артерии допускают мень-

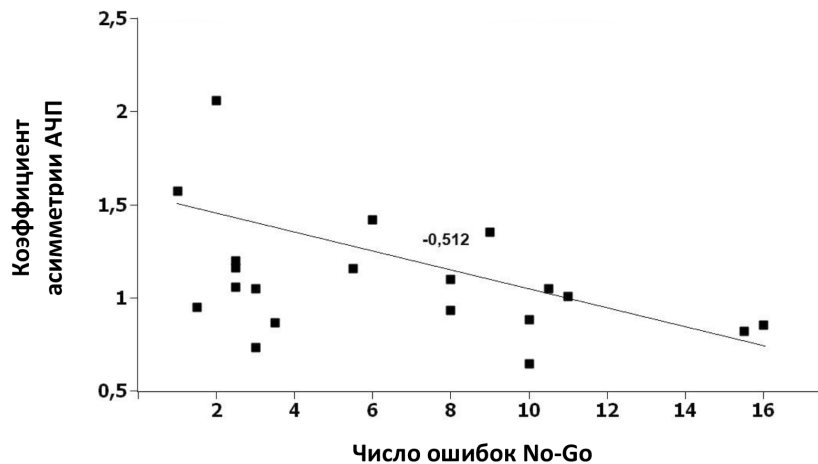


Рис. 3. Скаттерограмма корреляционного анализа коэффициента асимметрии АЧП в бассейне внутренних сонных артерий у студентов при выполнении пробы Go/No-Go и среднего количества ошибок No-Go

Fig. 3. Scatter plot for the correlation analysis of the amplitude-frequency index asymmetry coefficient in the internal carotid arteries in students during the Go/No-Go test (y-axis) and the average number of No-Go errors (x-axis)

ше ошибочных нажатий на стимул No-Go, т. е. обладают более высоким уровнем контроля поведения.

Обсуждение. Из двух подходов к изучению мозгового кровообращения при кратковременной умственной нагрузке (анализ его динамики или межполушарной асимметрии), на наш взгляд, более интересные результаты дал второй подход.

Обнаруженная связь преобладания мозгового кровообращения в правой гемисфере с большим количеством ошибок и более низким уровнем тормозного контроля поведения согласуется с литературными данными [19–21]. В нашем исследовании латерализация мозгового кровообращения должна рассматриваться не как патологический маркер [1, 24], но как типологическая особенность [2, 3, 16]: у лиц с преобладанием мозгового кровообращения в левой гемисфере наблюдается более рефлексивный характер умственной деятельности, с большим временем реакции на стимул Go и меньшим количеством ошибочных нажатий на стимул No-Go; у лиц с преобладанием мозго-

вого кровообращения в правой гемисфере умственная деятельность носит более импульсивный характер, с быстрым ответом на стимул Go и большим количеством ошибочных нажатий на стимул No-Go.

Полученные данные согласуются с результатами исследования спонтанной электрической активности мозга. Для большинства людей характерна левосторонняя активация электроэнцефалограммы в покое, что связывают с латерализацией речевых центров [26]. Существует мнение, что асимметрия электроэнцефалограммы может быть маркером нарушения контроля поведения. Так, повышение импульсивности и снижение тормозного контроля, эмоциональную лабильность и агрессивное поведение при СДВГ связывают с большей активацией правой гемисферы по показателям мощности альфаритма электроэнцефалограммы [27–29]. Однако результаты других исследований позволяют рассматривать асимметрию спонтанной электрической активности мозга как типологическую характеристику. Например, установлено, что более выраженная активация левой геми-

сферы способствует лучшей саморегуляции и контролю эмоциональной сферы и ограничивает развитие выраженной монотонии во время операторской деятельности [30, 31]. Из приведенных выше данных следует вывод о целесообразности использования различных методов нейровизуализации для определения асимметрии обменных и информационных процессов в головном мозге как типологической особенности контроля поведения.

Таким образом, изучение динамики мозгового кровенаполнения в бассейне внутренних сонных артерий во время выполнения пробы Go/No-Go не выявило статистически значимых изменений. При этом установлена статистиче-

ски значимая связь межполушарной асимметрии кровообращения в бассейне внутренних сонных артерий в покое и во время кратковременной умственной нагрузки с показателями контроля поведения. Предлагается рассматривать межполушарную асимметрию кровообращения как один из факторов когнитивного контроля, влияющих на продуктивность умственной деятельности. Вместе с тем следует продолжить поиск других возможных факторов, воздействующих на умственную продуктивность, которые смогут объяснить индивидуальные различия когнитивной деятельности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Яруллин Х.Х. Клиническая реоэнцефелография. М.: Медицина, 1983. 270 с.
2. Поскотинова Л.В., Каменченко Е.А. Показатели реоэнцефалограммы покоя у здоровых подростков 15–17 лет на Европейском Севере // Экология человека. 2011. № 9. С. 36–44.
3. Пешев Л.П., Тумаева Ю.А., Ляличкина Н.А. Биорезонансная коррекция расстройств вегетативного гомеостаза у женщин-операторов персональных компьютеров // Фундам. исследования. 2013. № 9-3. С. 440–443.
4. Wei W., Li Y., Xie Z., Deegan A.J., Wang R.K. Spatial and Temporal Heterogeneities of Capillary Hemodynamics and Its Functional Coupling During Neural Activation // IEEE Trans. Med. Imaging. 2018. Vol. 38, № 5. P. 1295–1303. DOI: [10.1109/TMI.2018.2883244](https://doi.org/10.1109/TMI.2018.2883244)
5. Мельник С.Н., Мельник В.А., Сукач Е.С., Ткаченко П.В. Влияние физической и умственной нагрузки на состояние центральной и мозговой гемодинамики молодых людей в зависимости от типа кровообращения и церебральной микроциркуляции // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». 2016. № 1. С. 117–123.
6. Чуб И.С., Борейко А.П., Кунавин М.А., Черкасова А.С., Преминина О.С. Особенности мозговой гемодинамики у студентов в процессе выполнения когнитивной задачи // Междунар. журн. приклад. и фундам. исследований. 2021. № 2. С. 16–20.
7. Шарпов А.Н., Сельверова Н.Б., Догаджина С.Б., Кмить Г.В., Рублева Л.В., Безобразова В.Н., Ермакова И.В. Функциональное состояние сердечно-сосудистой и эндокринной систем у подростков 15-16 лет // Новые исследования. 2018. № 3-4(56). С. 39–60.
8. Мандриков В.Б., Севрюкова Г.А., Исупов И.Б., Лиходеева В.А. Церебральное кровообращение российских и иностранных студентов при различных формах умственной деятельности // Вестн. Волгогр. гос. мед. ун-та. 2019. Вып. 1(69). С. 87–90.
9. Markhasina I.P. Rheoencephalographic Study of the Hemodynamics During Mental Work // Bull. Exp. Biol. Med. 1970. Vol. 70, № 6. P. 1355–1357. DOI: [10.1007/BF02066772](https://doi.org/10.1007/BF02066772)
10. Исупов И.Б., Занкович А.А., Кочубеева Е.Н. Типологические особенности кровообращения головного мозга молодых людей // Вестн. Волгогр. гос. ун-та. Сер. 7: Философия. Социология и соц. технологии. 2008. № 1(7). С. 124–129.
11. Пономарева Т.А. Особенности адаптации системы периферического кровообращения к операторской деятельности у детей 8-10 лет с разными типами автономной нервной регуляции // Новые исследования. 2004. № 1–2(6–7). С. 316.

12. Безобразова В.Н. Краткосрочная адаптация мозгового кровообращения к умственной нагрузке у детей 7-8 лет // Новые исследования. 2011. № 2(27). С. 90–95.
13. Адамовская О.Н., Орлов К.В., Безобразова В.Н. Изменения церебрального кровотока у детей 8-9 лет при выполнении умственной нагрузки на разных электронных устройствах // Новые исследования. 2020. № 2(62). С. 5–14.
14. Jacqy J., Noel P., Segers A., Huvelle R., Piraux A., Noel G. Regional Cerebral Blood Flow in Children. A Rheoencephalographic Study of the Modifications Induced by Reading // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1977. Vol. 42, № 6. P. 691–696. DOI: [10.1016/0013-4694\(77\)90285-1](https://doi.org/10.1016/0013-4694(77)90285-1)
15. Заринов В.Н., Баранова М.О. Гемодинамические изменения церебрального кровотока под влиянием умственной нагрузки у студенток с разным типом темперамента // Вестн. Иванов. гос. ун-та. Сер.: Естеств., обществ. науки. 2012. Вып. 2. С. 14–22.
16. Оленко Е.С., Юнатов В.Д., Фомина Е.В., Кодочигова А.И., Коновалова А.А. Зависимость пассивности и активности поведения от состояния мозгового кровотока у здоровых мужчин // Психосомат. и интеграт. исследования. 2019. Т. 5, № 3. С. 305.
17. Adler L.A., Faraone S.V., Spencer T.J., Berglund P., Alperin S., Kessler R.C. The Structure of Adult ADHD // Int. J. Methods Psychiatr. Res. 2017. Vol. 26, № 1. P. 15–55. Art. no. e1555. DOI: [10.1002/mpr.1555](https://doi.org/10.1002/mpr.1555)
18. Bron T.I., Bijlenga D., Breuk M., Michielsen M., Beekman A.T.F., Kooij J.J.S. Risk Factors for Adverse Driving Outcomes in Dutch Adults with ADHD and Controls // Accid. Anal. Prev. 2018. Vol. 111. P. 338–344. DOI: [10.1016/j.aap.2017.12.011](https://doi.org/10.1016/j.aap.2017.12.011)
19. Грибанов А.В., Мелькова Л.А., Старцева Л.Ф. Мозговая гемодинамика у гиперактивных детей с дефицитом внимания // Экология человека. 2013. № 10. С. 49–54.
20. Monden Y., Dan H., Nagashima M., Dan I., Kyutoku Y., Okamoto M., Yamagata T., Momoi M.Y., Watanabe E. Clinically-Oriented Monitoring of Acute Effects of Methylphenidate on Cerebral Hemodynamics in ADHD Children Using fNIRS // Clin. Neurophysiol. 2012. Vol. 123, № 6. P. 1147–1157. DOI: [10.1016/j.clinph.2011.10.006](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.10.006)
21. Kaga Y., Ueda R., Tanaka M., Kita Y., Suzuki K., Okumura Y., Egashira Y., Shirakawa Y., Mitsuhashi S., Kitamura Y., Nakagawa E., Yamashita Y., Inagaki M. Executive Dysfunction in Medication-Naïve Children with ADHD: A Multi-Modal fNIRS and EEG Study // Brain Dev. 2020. Vol. 42, № 8. P. 555–563. DOI: [10.1016/j.braindev.2020.05.007](https://doi.org/10.1016/j.braindev.2020.05.007)
22. Gomez P., Ratcliff R., Perea M. A Model of the Go/No-Go Task // J. Exp. Psychol. Gen. 2007. Vol. 136, № 3. P. 389–413. DOI: [10.1037/0096-3445.136.3.389](https://doi.org/10.1037/0096-3445.136.3.389)
23. Peirce J., MacAskill M. Building Experiments in PsychoPy. London: Sage, 2018. 312 p.
24. Комплекс реографический «Рео-Спектр». Методические указания. Иваново: Нейрософт, 2008. 142 с.
25. Продиус П.А. Нейрофизиологические маркеры контроля поведения в парадигмах go/nogo и novel // Труды Пятой Всероссийской конференции «Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях – 2017», Нижний Новгород, 25–29 сентября 2017 г. Н. Новгород: ИПФ РАН, 2017. С. 176–178.
26. Butler S.R., Glass A. Asymmetries in the Electroencephalogram Associated with Cerebral Dominance // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1974. Vol. 36, № 5. P. 481–492. DOI: [10.1016/0013-4694\(74\)90205-3](https://doi.org/10.1016/0013-4694(74)90205-3)
27. Панков М.Н., Афанасенкова Н.В., Кожевникова И.С., Подоплекин А.Н. Состояние нейроэнергетического обмена у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью и эмоциональными расстройствами // Междунар. журн. приклад. и фундам. исследований. 2016. № 9-1. С. 66–69.
28. Панков М.Н., Кожевникова И.С., Сидорова Е.Ю., Грибанов А.В., Старцева Л.Ф. Психофизиологические характеристики детей с агрессивным поведением // Экология человека. 2018. № 2. С. 37–44. DOI: [10.33396/1728-0869-2018-2-37-44](https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-2-37-44)
29. Hale T.S., Smalley S.L., Dang J., Hanada G., Macion J., McCracken J.T., McGough J.J., Loo S.K. ADHD Familial Loading and Abnormal EEG Alpha Asymmetry in Children with ADHD // J. Psychiatr. Res. 2010. Vol. 44, № 9. P. 605–615. DOI: [10.1016/j.jpsychires.2009.11.012](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.11.012)
30. Луценко Е.Л. Особенности межполушарной асимметрии индекса альфа-ритма у студентов // Вестн. психофизиологии. 2013. № 2. С. 34–40.
31. Лебедева Н.Н., Каримова Е.Д. Нейрофизиологические проявления состояния монотонии у операторов с различной межполушарной асимметрией альфа-активности // Журн. высш. нерв. деятельности им. И.П. Павлова. 2014. Т. 64, № 4. С. 428–438. DOI: [10.7868/S0044467714040108](https://doi.org/10.7868/S0044467714040108)

References

1. Yarullin Kh.Kh. *Klinicheskaya reoentsefalografiya* [Clinical Rheoencephalography]. Moscow, 1983. 270 p.
2. Poskotinova L.V., Kamenchenko E.A. Pokazateli reoentsefalogrammy pokoya u zdorovykh podrostkov 15–17 let na Evropeyskom Severe [Quiet Rheoencephalogram Indicators in Healthy Adolescents Aged 15–17 Years in European North]. *Ekologiya cheloveka*, 2011, no. 9, pp. 36–44.
3. Peshev L.P., Tumaeva Yu.A., Lyalichkina N.A. Biorezonansnaya korrektsiya rasstroystv vegetativnogo gomeostaza u zhenshchin-operatorov personal'nykh komp'yuterov [Bioresonance Correction Disorders of Vegetative Homeostasis of Women Operators of Personal Computers]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2013, no. 9-3, pp. 440–443.
4. Wei W., Li Y., Xie Z., Deegan A.J., Wang R.K. Spatial and Temporal Heterogeneities of Capillary Hemodynamics and Its Functional Coupling During Neural Activation. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 2018, vol. 38, no. 5, pp. 1295–1303. DOI: [10.1109/TMI.2018.2883244](https://doi.org/10.1109/TMI.2018.2883244)
5. Mel'nik S.N., Mel'nik V.A., Sukach E.S., Tkachenko P.V. Vliyanie fizicheskoy i umstvennoy nagruzki na sostoyanie tsentral'noy i mozgovoy gemodinamiki molodykh lyudey v zavisimosti ot tipa krovoobrashcheniya i tserebral'noy mikrotsirkulyatsii [The Impact of Physical Exercise and Mental Load on the State of the Central and Cerebral Hemodynamics of Young People Depending on the Type of Blood Circulation and Cerebral Microcirculation]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"*, 2016, no. 1, pp. 117–123.
6. Chub I.S., Boreyko A.P., Kunavin M.A., Cherkasova A.S., Preminina O.S. Osobennosti mozgovoy gemodinamiki u studentov v protsesse vypolneniya kognitivnoy zadachi [Features of Cerebral Hemodynamics in Students in the Process of Performing a Cognitive Task]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, 2021, no. 2, pp. 16–20.
7. Sharapov A.N., Sel'verova N.B., Dogadkina S.B., Kmit' G.V., Rubleva L.V., Bezobrazova V.N., Ermakova I.V. Funktsional'noe sostoyanie serdechno-sosudistoy i endokrinnoy sistem u podrostkov 15-16 let [Functional State of the Cardiovascular and Endocrine Systems in 15–16-Year-Old Adolescents]. *Novye issledovaniya*, 2018, no. 3-4, pp. 39–60.
8. Mandrikov V.B., Sevryukova G.A., Isupov I.B., Likhodeeva V.A. Tserebral'noe krovoobrashchenie rossiyskikh i inostrannykh studentov pri razlichnykh formakh umstvennoy deyatel'nosti [Cerebral Circulation of Russian and Foreign Students in Various Forms of Mental Activity]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, 2019, no. 1, pp. 87–90.
9. Markhasina I.P. Rheoencephalographic Study of the Hemodynamics During Mental Work. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 1970, vol. 70, no. 6, pp. 1355–1357. DOI: [10.1007/BF02066772](https://doi.org/10.1007/BF02066772)
10. Isupov I.B., Zankovich A.A., Kochubeeva E.N. Tipologicheskie osobennosti krovoobrashcheniya golovno mozga molodykh lyudey [Typological Features of Cerebral Circulation in Young People]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. 7: Filosofiya. Sotsiologiya i sotsial'nye tekhnologii*, 2008, no. 1, pp. 124–129.
11. Ponomareva T.A. Osobennosti adaptatsii sistemy perifericheskogo krovoobrashcheniya k operatorskoy deyatel'nosti u detey 8–10 let s raznymi tipami avtonomnoy nervnoy regulyatsii [Peripheral Circulatory System Adaptation to Operator Activity in 8–10-Year-Old Children with Different Types of Autonomic Nervous Regulation]. *Novye issledovaniya*, 2004, no. 1–2, p. 316.
12. Bezobrazova V.N. Kratkosrochnaya adaptatsiya mozgovogo krovoobrashcheniya k umstvennoy nagruzke u detey 7-8 let [Short-Term Adaptation of Cerebral Circulation to Mental Work in 7–8-Year-Old Children]. *Novye issledovaniya*, 2011, no. 2, pp. 90–95.
13. Adamovskaya O.N., Orlov K.V., Bezobrazova V.N. Izmeneniya tserebral'nogo krovotoka u detey 8-9 let pri vypolnenii umstvennoy nagruzki na raznykh elektronnykh ustroystvakh [Changes in Cerebral Blood Circulation in 8–9-Year-Old Children Using Different Electronic Devices to Mental Tasks]. *Novye issledovaniya*, 2020, no. 2, pp. 5–14.
14. Jacquy J., Noel P., Segers A., Huvelle R., Piraux A., Noel G. Regional Cerebral Blood Flow in Children. A Rheoencephalographic Study of the Modifications Induced by Reading. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1977, vol. 42, no. 6, pp. 691–696. DOI: [10.1016/0013-4694\(77\)90285-1](https://doi.org/10.1016/0013-4694(77)90285-1)

15. Zaripov V.N., Barinova M.O. Gemodinamicheskie izmeneniya tserebral'nogo krovotoka pod vliyaniem umstvennoy nagruzki u studentok s raznym tipom temperamenta [Cerebral Hemodynamics Changes of Girls-Students with Different Type of Temperament Under the Influence of Intellectual Loadings of Various Intensity]. *Vestnik Ivanovskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser.: Estestvennyye, obshchestvennyye nauki*, 2012, no. 2, pp. 14–22.
16. Olenko E.S., Yupatov V.D., Fomina E.V., Kodochigova A.I., Konovalova A.A. Dependence of Passivity and Activity of Behavior on the Condition of the Brain Blood of Healthy Men. *Psychosom. Integr. Res.*, 2019, vol. 5, no. 3, p. 305 (in Russ.).
17. Adler L.A., Faraone S.V., Spencer T.J., Berglund P., Alperin S., Kessler R.C. The Structure of Adult ADHD. *Int. J. Methods Psychiatr. Res.*, 2017, vol. 26, no. 1, pp. 15–55. Art. no. e1555. DOI: [10.1002/mpr.1555](https://doi.org/10.1002/mpr.1555)
18. Bron T.I., Bijlenga D., Breuk M., Michielsen M., Beekman A.T.F., Kooij J.J.S. Risk Factors for Adverse Driving Outcomes in Dutch Adults with ADHD and Controls. *Accid. Anal. Prev.*, 2018, vol. 111, pp. 338–344. DOI: [10.1016/j.aap.2017.12.011](https://doi.org/10.1016/j.aap.2017.12.011)
19. Griбанov A.V., Mel'kova L.A., Startseva L.F. Mozgovaya gemodinamika u giperaktivnykh detey s defitsitom vnimaniya [Cerebral Hemodynamics in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder]. *Ekologiya cheloveka*, 2013, no. 10, pp. 49–54.
20. Monden Y., Dan H., Nagashima M., Dan I., Kyutoku Y., Okamoto M., Yamagata T., Momoi M.Y., Watanabe E. Clinically-Oriented Monitoring of Acute Effects of Methylphenidate on Cerebral Hemodynamics in ADHD Children Using fNIRS. *Clin. Neurophysiol.*, 2012, vol. 123, no. 6, pp. 1147–1157. DOI: [10.1016/j.clinph.2011.10.006](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.10.006)
21. Kaga Y., Ueda R., Tanaka M., Kita Y., Suzuki K., Okumura Y., Egashira Y., Shirakawa Y., Mitsuhashi S., Kitamura Y., Nakagawa E., Yamashita Y., Inagaki M. Executive Dysfunction in Medication-Naïve Children with ADHD: A Multi-Modal fNIRS and EEG Study. *Brain Dev.*, 2020, vol. 42, no. 8, pp. 555–563. DOI: [10.1016/j.braindev.2020.05.007](https://doi.org/10.1016/j.braindev.2020.05.007)
22. Gomez P., Ratcliff R., Perea M. A Model of the Go/No-Go Task. *J. Exp. Psychol. Gen.*, 2007, vol. 136, no. 3, pp. 389–413. DOI: [10.1037/0096-3445.136.3.389](https://doi.org/10.1037/0096-3445.136.3.389)
23. Peirce J., MacAskill M. *Building Experiments in PsychoPy*. London, 2018. 312 p.
24. Kompleks reograficheskoy "Reo-Spektr". *Metodicheskie ukazaniya* [Rheographic Complex "Reo-Spektr". Guidelines]. Ivanovo, 2008. 142 p.
25. Prodius P.A. Neyrofiziologicheskie markery kontrolya povedeniya v paradigmakh go/nogo i novel [Neurophysiological Markers of Behaviour Control in the Go/No-Go and Novel Paradigms]. *Trudy Pyatoy Vserossiyskoy konferentsii "Nelineynaya dinamika v kognitivnykh issledovaniyakh – 2017"* [Proceedings of the 5th All-Russian Conference "Nonlinear Dynamics in Cognitive Research – 2017"]. Nizhny Novgorod, 2017, pp. 176–178.
26. Butler S.R., Glass A. Asymmetries in the Electroencephalogram Associated with Cerebral Dominance. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1974, vol. 36, no. 5, pp. 481–492. DOI: [10.1016/0013-4694\(74\)90205-3](https://doi.org/10.1016/0013-4694(74)90205-3)
27. Pankov M.N., Afanasenkova N.V., Kozhevnikova I.S., Podoplekin A.N. Sostoyanie neuroenergometabolizma u detey s sindromom defitsita vnimaniya s giperaktivnost'yu i emotsional'nymi rasstroystvami [State of Neuroenergometabolism in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Emotional Disorders]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, 2016, no. 9-1, pp. 66–69.
28. Pankov M.N., Kozhevnikova I.S., Sidorova E.Yu., Griбанov A.V., Startseva L.F. Psychophysiological Characteristics of Children with Aggressive Behavior. *Ekologiya cheloveka*, 2018, no. 2, pp. 37–44. DOI: [10.33396/1728-0869-2018-2-37-44](https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-2-37-44)
29. Hale T.S., Smalley S.L., Dang J., Hanada G., Macion J., McCracken J.T., McGough J.J., Loo S.K. ADHD Familial Loading and Abnormal EEG Alpha Asymmetry in Children with ADHD. *J. Psychiatr. Res.*, 2010, vol. 44, no. 9, pp. 605–615. DOI: [10.1016/j.jpsychires.2009.11.012](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.11.012)
30. Lutsenko E.L. Osobennosti mezhpolusharnoy asimmetrii indeksa al'fa-ritma u studentov [Interhemispheric Asymmetry of the Alpha Rhythm Index in Students]. *Vestnik psikhofiziologii*, 2013, no. 2, pp. 34–40.
31. Lebedeva N.N., Karimova E.D. Neyrofiziologicheskie proyavleniya sostoyaniya monotonii u operatorov s razlichnoy mezhpolusharnoy asimmetriey al'fa-aktivnosti [Neurophysiological Manifestations of the Monotony State in the Human-Operators with Different Alpha-Activity Hemispheric Asymmetry]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*, 2014, vol. 64, no. 4, pp. 428–438. DOI: [10.7868/S0044467714040108](https://doi.org/10.7868/S0044467714040108)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z144

*Petr A. Prodius**/**/** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1106-120X>

*Aleksey E. Bazhenov** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2397-9904>

*Mariya D. Berstneva** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8798-6954>

*National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod
(Nizhny Novgorod, Russian Federation)

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

***Nizhny Novgorod State Agricultural Academy
(Nizhny Novgorod, Russian Federation)

ASYMMETRY OF CEREBRAL CIRCULATION IN THE INTERNAL CAROTID ARTERIES IN STUDENTS UNDER SHORT-TERM MENTAL LOAD: RELATIONSHIP WITH THE EFFICIENCY OF BEHAVIOUR CONTROL

The **purpose** of this paper was to study the relationship between cerebral circulation during short-term mental load and the efficiency of behaviour control. Previous studies failed to provide a clear picture of the functional restructuring of cerebral circulation in response to mental activity. One of the reasons for the ambiguity of their results may be individual differences. This is confirmed by the existing typological differences in cerebral circulation at rest and in response to mental load. In this study, we highlighted another potential typological feature, namely, bilateral asymmetry of cerebral circulation in the internal carotid arteries. The available data suggest that the asymmetry of cerebral circulation is linked with the productivity of mental activity and the efficiency of behaviour control. **Materials and methods.** Rheoencephalography was used to study the parameters of cerebral circulation in 20 students (aged 19–23 years) during mental load (Go/No-Go test). The stimuli were presented on a monitor using the PsychoPy program. The reaction time and the number of errors were evaluated. Rheoencephalograms were recorded using the Reo-Spektr rheoencephalograph. Pulse volume at rest and during mental load in the internal carotid arteries was assessed according to the amplitude-frequency index (AFI). Blood flow asymmetry in the frontal regions was assessed using the asymmetry coefficient. **Results.** Under short-term mental load in students, a tendency towards a moderate increase in pulse volume in the frontal regions was observed. A negative correlation was established between the AFI in the right frontal region and the number of errors in the Go/No-Go test. The research into the relationship between blood flow asymmetry in the internal carotid arteries and execution accuracy of the Go/No-Go test revealed a positive correlation between the predominance of blood circulation in the left frontal area and test execution accuracy. Prospects for using the asymmetry of cerebral circulation in the internal carotid arteries to predict mental activity efficiency are discussed.

Keywords: *rheoencephalography, short-term mental load, Go/No-Go, cerebral circulation, internal carotid arteries, adaptation to mental load, behaviour control, functional brain asymmetry.*

Received 11 October 2022

Accepted 7 February 2023

Published 17 April 2023

Поступила 11.10.2022

Принята 07.02.2023

Опубликована 17.04.2023

Corresponding author: Petr Prodius, address: prosp. Gagarina 25, korp. 1, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation; e-mail: prodiusnn@yandex.ru

For citation: Prodius P.A., Bazhenov A.E., Berstneva M.D. Asymmetry of Cerebral Circulation in the Internal Carotid Arteries in Students Under Short-Term Mental Load: Relationship with the Efficiency of Behaviour Control. *Journal of Medical and Biological Research*, 2023, vol. 11, no. 2, pp. 184–196. DOI: 10.37482/2687-1491-Z144

УДК 612.017.2(571.122)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z150

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ СТУДЕНТОВ г. ТЮМЕНИ

А.Г. Наймушина* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9595-8462>
О.Г. Литовченко** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8368-2590>
Н.И. Кошкарлова*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4479-5661>
Н.Р. Беккер* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8525-4776>

*Тюменский индустриальный университет
(г. Тюмень)

**Сургутский государственный университет
(Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, г. Сургут)

***Тюменский государственный медицинский университет
(г. Тюмень)

Представления о качестве жизни развиваются в соответствии с задачами исследовательской практики, но однозначной трактовки данного феномена не существует. В медицине широко представлены клинические исследования качества жизни пациентов. Вместе с тем вопрос о качестве жизни молодых здоровых респондентов остается открытым и актуальным. **Цель** исследования состояла в изучении качества жизни здоровых юношей и девушек, являющихся студентами технического колледжа. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 68 лиц женского и 55 лиц мужского пола, обучающихся в Многопрофильном колледже Тюменского индустриального университета. Качество жизни оценивали по обработанным результатам анкетирования (опросник SF-36). **Результаты.** У всех групп испытуемых среди физических показателей качества жизни наивысшим значением обладал показатель «физическое функционирование», который был ниже максимального на 8 %. Заметных различий значений в связи с гендерным признаком не выявлено. Остальные показатели были ниже на 15–26 % в сравнении с максимальными. Среди показателей психического здоровья наибольшее значение отмечено у критерия «социальное функционирование», хотя оно было на 19 % меньше максимального; остальные показатели также были меньше максимальных на 21–31 %. В процессе исследования выявлены возрастные изменения показателей качества жизни студентов. На данный момент отсутствует информация о причинах, по которым в 18 лет снижаются все показатели, за исключением ролевого функционирования. Это предстоит выяснить в лонгитюдном исследовании, которое сейчас проводится на базе университетского комплекса. На основе информации, полученной в результате опроса учащихся, отмечены несколько причин снижения их адаптивных способностей: дисбаланс

Ответственный за переписку: Кошкарлова Наталья Игоревна, *адрес:* 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54; *e-mail:* Koshkarovani@yandex.ru

Для цитирования: Наймушина А.Г., Литовченко О.Г., Кошкарлова Н.И., Беккер Н.Р. Функциональные показатели качества жизни студентов г. Тюмени // Журн. мед.-биол. исследований. 2023. Т. 11, № 2. С. 197–206. DOI: 10.37482/2687-1491-Z150

в системе питания, положительное отношение к алкоголю, положительное отношение к курению. Только 11 из опрошенных женского пола и 2 из опрошенных мужского пола являлись приверженцами здорового образа жизни; большая часть испытуемых демонстрировала тенденцию к уменьшению двигательной активности во время учебного года.

Ключевые слова: качество жизни, студенты технического колледжа, здоровье студентов, опросник SF-36, физический компонент здоровья, психический компонент здоровья, образ жизни.

Исследование качества жизни (КЖ) представляет собой наиболее распространенный в международной научной практике метод диагностики уровня общественного здоровья населения. Диалектика КЖ определяет роль человека в социальной среде и зависит от факторов, влияющих на уровень общественного здоровья; с другой стороны, индивидуальное здоровье служит мерой процветания микросоциума [1–3]. П.Д. Косинский и соавторы связывают высокое КЖ с трансформацией биосферы в ноосферу в результате уменьшения антропогенной нагрузки на окружающую среду [4]. В.В. Шкарин и соавторы трактуют КЖ как комбинацию особенностей и условий, свойственных человеческой жизнедеятельности, находящихся отражение в непредвзятых критериях и пристрастной оценке уровня удовлетворенности культурных, материальных, общественных потребностей и связанных с тем, как воспринимают собственное положение люди в зависимости от имеющихся место в социуме стандартов: культурных, социальных, ценностных [5]. С точки зрения В.Р. Кучмы и соавторов, понятие КЖ можно рассматривать в виде общественно-медицинского явления, оказывающего влияние на психическое, соматическое и физиологическое состояние человека, охватывающего его ценности и зависящего от его социального и экономического статуса [6].

Динамику психофизиологических показателей здоровья в разнородных социальных группах в зависимости от меняющихся условий среды обитания позволяет проследить лонгитюдное исследование КЖ [7].

Следует отметить, что в медицине широко представлены клинические исследования КЖ

пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ). Однако вопрос КЖ у молодых здоровых респондентов, обучающихся и работающих в относительно благоприятных условиях, остается открытым [8–10].

Цель нашего исследования состояла в изучении КЖ юношей и девушек, обучающихся в техническом колледже.

Материалы и методы. Участниками исследования стали 123 студента Многопрофильного колледжа Тюменского индустриального университета, из них 68 девушек и 55 юношей. Средний возраст респондентов составлял $18,34 \pm 1,46$ года. Обследование проводилось в конце первого семестра (ноябрь–декабрь). Критерием включения являлось добровольное информированное согласие студентов на проведение исследования. По результатам диспансерного осмотра они были отнесены к I и II медицинским группам.

Всем участникам эксперимента провели: антропометрические измерения, оценку физической подготовленности, электрокардиографию, осмотр врачей по протоколу диспансеризации, общий анализ крови, флюорографию органов грудной клетки. На момент анкетирования юноши и девушки не имели признаков острых респираторных заболеваний и отрицали наличие ХНИЗ.

КЖ оценивали по данным краткой оценочной анкеты 36-Item Short Form Health Survey (SF-36). Опросный лист SF-36 является деперсонифицированным, но содержит графы «пол» и «возраст» [11].

В опроснике SF-36 использованы 8 показателей самооценки общего состояния здоровья. В качестве компонентов КЖ опросник описывает:

– физический компонент здоровья, характеризующий физическое благополучие, включает показатели: физического функционирования (PF – Physical Functioning); ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP – Role-Physical Functioning); интенсивности боли (BP – Bodily Pain) и общего состояния здоровья (GH – General Health);

– психологический компонент здоровья, характеризующий наличие/отсутствие конфликтов с собой и социумом, включает показатели: жизненной активности (VT – Vitality); социального функционирования (SF – Social Functioning); ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE – Role-Emotional Functioning); психического здоровья (MH – Mental Health).

Также было проведено анкетирование студентов на предмет их образа жизни, которое включало вопросы о режиме дня, питании, физической нагрузке, сне, вредных привычках и пр.

Результаты исследований статистически обрабатывали с помощью программ Microsoft Excel 2016, Statistica 10. Для проверки параметров на нормальность распределения использовали критерий Шапиро–Уилка. Выборочные значения

количественных признаков приведены в тексте в виде среднего (M) и стандартной ошибки среднего (m), за критический уровень значимости различий принято значение $p < 0,05$.

Результаты. По причине отсутствия заметных различий между группами юношей и девушек возрастная динамика показателей КЖ рассматривалась в общей выборке.

Показатель «физическое функционирование» (PF) призван продемонстрировать уровень ограничения возможностей относительно двигательной активности и нагрузок, к которым могут относиться, например, ходьба по ровной поверхности и подъем вверх по ступенькам, самостоятельное обслуживание себя, а также поднятие тяжестей. В пределах выборки исследуемый параметр получил среднюю отметку в $89,16 \pm 2,07$ балла. Данный результат говорит о том, что состояние здоровья опрошенных студентов не затрудняет и не осложняет каким-либо образом их двигательную активность и физическое функционирование. Минимальные значения физического функционирования ($81,25 \pm 5,86$ балла) наблюдались у опрошенных 18 лет, максимальные ($93,91 \pm 2,04$ балла) – у респондентов 20 лет (рис. 1).

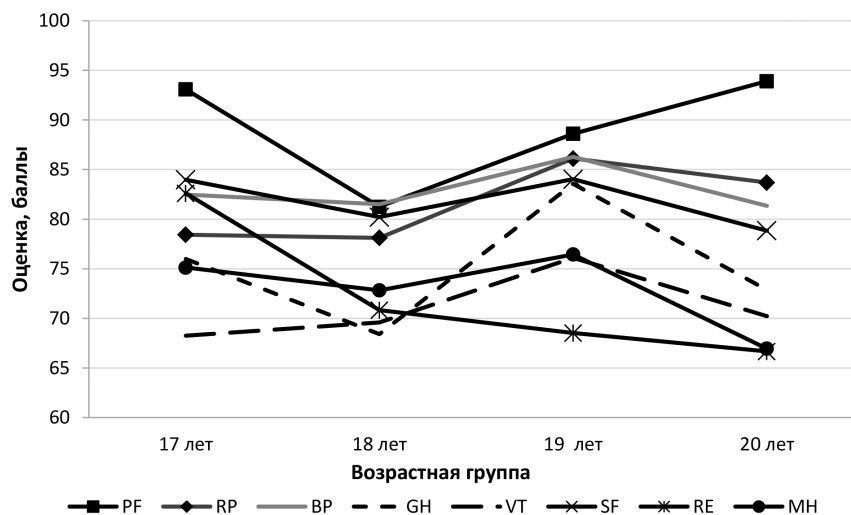


Рис. 1. Возрастная динамика показателей КЖ у студентов Многопрофильного колледжа Тюменского индустриального университета

Fig. 1. Age-related dynamics of quality-of-life indicators among students of the Multidisciplinary College, Industrial University of Tyumen

Показатель ролевого функционирования RP в целом по выборке составил $81,30 \pm 3,08$ балла и оценивался как высокий. Это признак того, что на деятельность респондентов, целью которой является закрытие основных человеческих потребностей, не влияет их физическое состояние. Минимальные значения данного параметра выявлены у испытуемых 18 и 17 лет (при этом почти идентичные – $78,13 \pm 7,11$ и $78,43 \pm 5,90$ балла соответственно), максимальное ($86,11 \pm 6,46$ балла) – у респондентов в возрасте 19 лет.

Общее состояние здоровья (GH) в исследуемой группе студентов оценено на $74,66 \pm 2,22$ балла. Минимальную оценку своему состоянию дали 18-летние опрошенные ($68,42 \pm 5,04$ балла), максимальную ($83,56 \pm 3,38$ балла) – 19-летние. У большей части испытуемых данный показатель был выше среднего.

Под жизненной активностью (VT) подразумевается, насколько полным сил и энергии чувствует себя человек. Анализ данного показателя свидетельствует о том, что в каждой из возрастных категорий испытуемых имеет место некоторая утомленность, негативно влияющая на уровень активности. Средняя оценка по шкале VT составила $70,74 \pm 1,95$ балла, что существенно ниже, чем оценка по другим шкалам. Минимальное значение параметра ($68,26 \pm 3,67$ балла) отмечено в возрастной категории 17 лет, максимальное ($76,11 \pm 3,67$ балла) – у 19-летних испытуемых.

Показатель «социальное функционирование» (SF) демонстрирует, насколько возможности коммуникационного взаимодействия у респондентов ограничены со стороны эмоционального функционирования или физического состояния. Среднее значение параметра – $81,62 \pm 2,20$ балла; минимальное ($78,85 \pm 4,87$ балла) – выявлено у 20-летних испытуемых, максимальное ($84,03 \pm 4,72$ балла) – у 19-летних. Таким образом, можно заключить, что опрошенные студенты в целом не испытывают затруднений при коммуникации.

Эмоциональное состояние может в той или иной степени оказывать влияние на способность к осуществлению рутинной деятельности, и показатель ролевого функционирования RE демонстрирует, насколько существенно это воздействие. В каждой из возрастных категорий испытуемых данный показатель был достаточно невысоким, а его среднее значение составило $72,35 \pm 3,82$ балла, что может говорить о наличии некоторых затруднений в осуществлении рутинной деятельности из-за снижения качества эмоционального состояния. Наиболее низкие результаты получены в группе 20-летних испытуемых (всего $66,67 \pm 7,84$ балла), тогда как у 17-летних респондентов они статистически значимо выше ($82,61 \pm 6,24$ балла; $p < 0,05$).

Параметр «психическое здоровье» (MH) свидетельствует о присутствии либо отсутствии депрессии, беспокойства, эмоций разного спектра. Средняя оценка по шкале MH в пределах выборки ($72,64 \pm 2,03$ балла) демонстрирует общую достаточно благополучную картину психического здоровья у испытуемых, но вместе с тем указывает на наличие признаков тревоги, депрессии, негативных переживаний. Минимальное значение показателя психического здоровья среди испытуемых ($72,83 \pm 3,94$ балла) – у лиц 18 лет, максимальное ($76,44 \pm 4,06$ балла) – у 19-летних.

По показателю интенсивности боли респонденты во всех возрастных группах демонстрировали высокие значения (более 80 баллов).

На данный момент отсутствует информация о причинах, по которым у студентов в 18 лет снижаются все показатели, за исключением ролевого функционирования. Это предстоит выяснить в лонгитюдном исследовании, которое сейчас проводится на базе Тюменского индустриального университета.

У всех групп испытуемых значения показателя физического функционирования были наивысшими среди прочих физических показателей КЖ. Заметных различий значений в связи с гендерным признаком не выявлено (рис. 2); у 1/2 опрошенных женского пола и

1/2 респондентов мужского пола оценки по шкале PF находились в пределах 90–100 баллов, у остальной части респондентов значения незначительно ниже.

Уровень ролевого функционирования RP в среднем у испытуемых был высоким – значения меньше максимального на 17–22 %. Что касается влияния пола на оценки RP, то можно сделать следующий вывод: результаты у респондентов женского пола тяготеют к более высоким, находясь у 1/2 испытуемых в пределах 75–100 баллов, тогда как у 1/2 мужской части группы нижний порог RP – на уровне 50 баллов.

Оценка по шкале болевой интенсивности (BP) во всех половозрастных группах была ниже максимальной на 15–21 %, при этом у опрошенных женского пола отмечены более высокие значения BP (статистическая значимость различия между группами $p = 0,151$): у 1/2 респондентов мужского пола оценки на-

ходились в диапазоне 61,5–100 баллов, тогда как у 1/2 респондентов женского пола – в пределах 77–100 баллов.

Оценка состояния здоровья GH отмечается как сниженная (в сравнении с максимальными показателями она меньше на 26 %), но в пределах нормы. Заметных различий в связи с гендерным признаком не выявлено; у 1/2 девушек и 1/2 юношей значения данного показателя колебались в диапазоне 60–92 и 58,5–97,0 баллов соответственно.

Всего 38 % опрошенных мужского пола смогли оценить уровень своего функционального физического состояния (PF) на 100 баллов, несмотря на то что все респонденты субъективно относились к группе здоровых. Основная масса опрошенных юношей присвоила параметрам физического здоровья высокие отметки; только у двух респондентов мужского пола все показатели КЖ отмечены как низкие, что свидетельствует о неудовлетворительном уровне

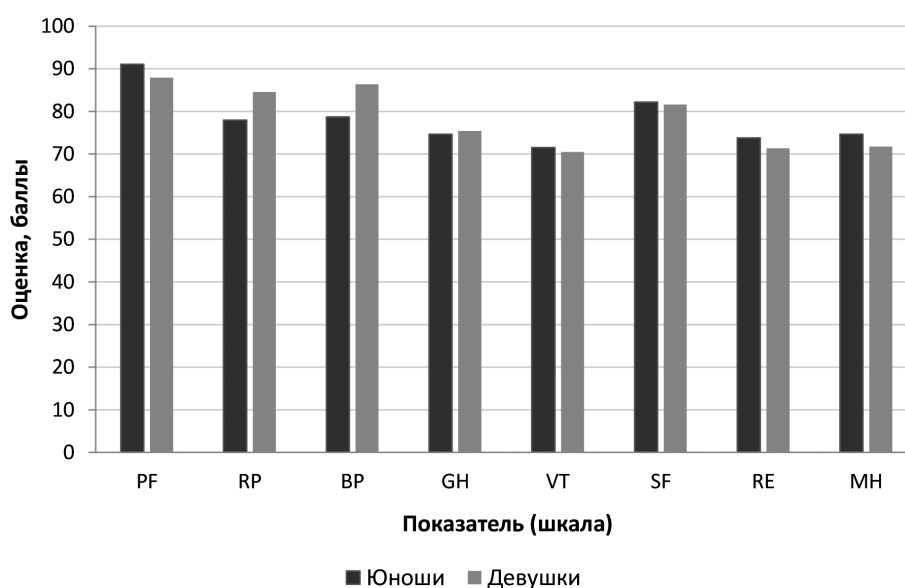


Рис. 2. Сравнение средних значений показателей качества жизни у юношей и девушек – студентов Многопрофильного колледжа Тюменского индустриального университета

Fig. 2. Comparison of the average scores of quality-of-life indicators among male and female students of the Multidisciplinary College, Industrial University of Tyumen

как физического состояния, так и эмоционального функционирования. Аналогичная картина наблюдалась и в группе респондентов женского пола. По показателям психического компонента здоровья значения девушек были близки к значениям юношей, тогда как по показателям ролевого функционирования (83,9 балла) и интенсивности боли (85,8 балла) у девушек средние значения были больше, без значимых отличий.

На основании приведенных выше данных можно сделать вывод о том, что у респондентов мужского пола из показателей физического здоровья более высоким значением, чем у девушек, обладал только один – PF (физическое функционирование).

Среди показателей психического здоровья наиболее высокие средние значения (81,59 балла у респондентов мужского пола и 81,65 балла – женского) отмечены у критерия SF (социальное функционирование), хотя во всех половозрастных группах студентов оценки по данной шкале были на 19 % меньше максимальной.

Средний уровень жизненной активности (VT) оценивался как сниженный в сравнении с другими показателями и был меньше максимальной отметки на 28–31 %, но в пределах нормы. У представителей всех испытуемых групп: у 1/2 респондентов мужского пола он колебался в диапазоне 65,0–87,5 баллов, женского – 50–85 баллов.

Оценки по шкале ролевого функционирования (RE), рассматриваемого в зависимости от эмоциональной составляющей, не зависели от пола: у 1/2 опрошенных девушек значения находились в диапазоне 50–100 баллов, у 1/2 респондентов мужского пола – в диапазоне 66,67–100 баллов.

Психическая составляющая здоровья (MH) у респондентов оказалась ниже максимального значения на 21–26 %. Заметных различий значений в связи с гендерным признаком не выявлено; у 1/2 опрошенных девушек значения находились в диапазоне 62–84 балла, у 1/2 опрошенных юношей – в диапазоне 64–92 баллов.

На основе информации, полученной в результате опроса, у студентов отмечены несколько причин снижения адаптивных способностей:

– дисбаланс в системе питания (низкая доля свежих овощей, фруктов, кисломолочной продукции) – у 72 % юношей и 64 % девушек;

– положительное отношение к алкоголю – у 52 и 51 % соответственно;

– положительное отношение к курению – у 23,4 и 7,2 % соответственно.

Получение достоверных данных относительно уровня функционального состояния сосудов и сердца студентов оказалось затруднительно, т. к. у части опрошенных (17 % девушек и 25 % юношей) имеется «синдром белого халата», выражающийся в артериальной гипертензии при проведении обследования (заполнении анкеты, измерении давления).

Среди причин, побуждающих студентов заниматься спортом и физической культурой, первостепенной явилось стремление стать лучше. Только 11 из респондентов женского пола и 2 из опрошенных мужского пола оказались приверженцами здорового образа жизни; большая часть испытуемых отметили уменьшение двигательной активности во время учебного года. По мнению самих студентов, это может быть связано с отсутствием родительского надзора и контроля.

Оценка удовлетворенности основных потребностей юношества: в сбалансированном питании, достаточном и полноценном ночном сне, двигательной активности и защищенности – основывалась на психодиагностическом тестировании. Социальной коммуникации также уделяется внимание в психофизиологических исследованиях, но оценить степень удовлетворенности любовно-эротических и сексуальных сторон жизни юношества не представляется возможным в связи с табуированностью данной темы.

Обсуждение. Следует отметить, что мы не встретили публикаций, посвященных оценке КЖ лиц, обучающихся в инженерно-технических колледжах. Большинство

исследований были проведены среди обучающихся медицинских вузов либо медицинских колледжей.

В одной из наиболее часто цитируемых статей Н.А. Агаджаняна и И.В. Радыша отмечены существенные гендерные различия у студентов практически по всем шкалам опросника SF-36 [8]. Так, например, жизненная активность у лиц мужского пола составила $61,8 \pm 0,1$ балла; у лиц женского пола этот показатель был достоверно ниже – $55,4 \pm 0,1$ балла. Существенно более высокие оценки по ВР, GH отмечались у лиц женского пола. Авторы статьи связывают полученные результаты с умением организовывать образ жизни и упорядочивать свою деятельность обучающимися женского пола вследствие некоторых особенностей традиционного воспитания. В целом почти у 1/2 респондентов наблюдалась низкая приверженность к здоровому образу жизни. Проведенное в Тверском медицинском колледже в 2013–2014 годах исследование свидетельствовало о более высоких показателях КЖ у юношей по сравнению с девушками, но ни по одной из шкал не был зафиксирован максимальный результат в 100 баллов [12]. У респондентов нашего исследования достоверных гендерных отличий по всем шкалам не выявлено.

В исследовании Е.А. Алексеевой у студентов профессиональных училищ и колледжей г. Пскова значимые гендерные различия установлены по показателям: ролевое функционирование, общее состояние здоровья, жизненная

активность, обусловленное эмоциональным состоянием ролевое функционирование, психическое здоровье. При этом у опрошенных женского пола все показатели КЖ являлись более низкими. По мнению автора, это связано с традиционными факторами вреда здоровью (употребление алкоголя, табакокурение) и несбалансированным питанием [13].

Оценка КЖ является сложной и многомерной конструкцией и может быть интерпретирована исследователем в зависимости от личных предпочтений. Практика современных исследований КЖ и маркеров психофизиологической адаптации делает акцент на соизмеримости индивидуальной стрессоустойчивости и факторов вреда здоровью (курение, психотропные вещества и алкоголь, гиподинамия, изменения пищевого поведения). При этом традиционно отводится высокая роль профессиональной идентификации личности в процессе адаптации к среде обитания. И здесь каждый исследователь в той или иной степени будет прав: в зависимости от способа оценки данных мы получим разные результаты.

В заключение хотелось бы отметить, что, следуя факторной оценке КЖ, мы неизбежно столкнемся с отсутствием единых методов изучения психического и социального благополучия, но, скорее всего, не испытаем сложностей в наблюдении за параметрами жизнедеятельности организма в зависимости от пола и возраста индивида.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Шубочкина Е.И., Иванов В.Ю., Блинова Е.Г., Новикова И.И., Янушанец О.И., Петрова Е.А. Региональные особенности жизнедеятельности и здоровья учащихся подросткового возраста (по данным многоцентровых исследований) // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. 2018. № 8(305). С. 47–50. DOI: [10.35627/2219-5238/2018-305-8-47-50](https://doi.org/10.35627/2219-5238/2018-305-8-47-50)
2. Forsberg H., Carlerby H., Norstrand A., Risberg A., Kostenius C. Positive Self-Reported Health Might Be an Important Determinant of Student's Experiences of High School in Northern Sweden // Int. J. Circumpolar Health. 2019. Vol. 78, № 1. Art. № 1598758. DOI: [10.1080/22423982.2019.1598758](https://doi.org/10.1080/22423982.2019.1598758)

3. Wu X.Y., Han L.H., Zhang J.H., Luo S., Hu J.W., Sun K. The Influence of Physical Activity, Sedentary Behavior on Health-Related Quality of Life Among the General Population of Children and Adolescents: A Systematic Review // *PloS One*. 2017. Vol. 12, № 11. Art. № e0187668. DOI: [10.1371/journal.pone.0187668](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187668)
4. Косинский П.Д., Бондарев Н.С., Бондарева Г.С. Качество среды обитания и ее влияние на качество жизни населения региона // *Фундам. исследования*. 2017. № 8-1. С. 180–184. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=41643> (дата обращения: 12.03.2019).
5. Шкарин В.В., Латышевская Н.И., Зуб А.В., Левченко Н.В., Давыденко Л.А., Беляева А.В. Гендерные аспекты качества жизни студентов медицинского колледжа // *Санитар. врач*. 2022. № 10. С. 759–766. DOI: [10.33920/med-08-2210-05](https://doi.org/10.33920/med-08-2210-05)
6. Кучма В.Р., Шубочкина Е.И., Иванов В.Ю., Ибрагимова Е.М. Качество жизни и медико-социальные особенности российских подростков, обучающихся в разных образовательных учреждениях // *Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра Сиб. отд-ния РАМН*. 2013. № 3-1(91). С. 75–80.
7. Oztasan N., Ozyrek P., Kilic I. Factors Associated with Health-Related Quality of Life Among University Students in Turkey // *Mater. Sociomed*. 2016. Vol. 28, № 3. P. 210–214. DOI: [10.5455/msm.2016.28.210-214](https://doi.org/10.5455/msm.2016.28.210-214)
8. Агаджанян Н.А., Радыш И.В. Качество и образ жизни студенческой молодежи // *Экология человека*. 2009. № 5. С. 3–8.
9. Bortes C., Ragnarsson S., Strandh M., Petersen S. The Bidirectional Relationship Between Subjective Well-Being and Academic Achievement in Adolescence // *J. Youth Adolesc*. 2021. Vol. 50, № 5. P. 992–1002. DOI: [10.1007/s10964-021-01413-3](https://doi.org/10.1007/s10964-021-01413-3)
10. Лопаткая Ж.Н., Поборский А.Н., Юрина М.А. Показатели качества жизни студентов медицинского института с разным уровнем тревожности // *Вестн. СурГУ. Медицина*. 2018. № 2(36). С. 69–73.
11. Ware J.E. Measuring Patients' Views: The Optimum Outcome Measure: SF 36: A Valid, Reliable Assessment of Health from the Patient's Point of View // *BMJ*. 1993. Vol. 306. P. 1429–1430.
12. Агаджанян Н.А., Макарова И.И., Аксенова А.В., Страхов К.А. Качество жизни студентов Тверского медицинского колледжа // *Экология человека*. 2014. № 7. С. 3–9.
13. Алексеева Е.А. Особенности качества жизни подростков, обучающихся в образовательных учреждениях г. Пскова // *Анализ риска здоровью*. 2015. № 4. С. 91–96.

References

1. Shubochkina E.I., Ivanov V.Yu., Blinova E.G., Novikova I.I., Yanushanets O.I., Petrova E.A. Regional'nye osobennosti zhiznedeyatel'nosti i zdorov'ya uchashchikhsya podrostkovogo vozrasta (po dannym mnogotsentrovnykh issledovaniy) [The Regional Features of Life and Health of Adolescent Pupils (According to Multicenter Studies)]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2018, no. 8, pp. 47–50. DOI: [10.35627/2219-5238/2018-305-8-47-50](https://doi.org/10.35627/2219-5238/2018-305-8-47-50)
2. Forsberg H., Carlerby H., Norstrand A., Risberg A., Kostenius C. Positive Self-Reported Health Might Be an Important Determinant of Student's Experiences of High School in Northern Sweden. *Int. J. Circumpolar Health*, 2019, vol. 78, no. 1. Art. no. 1598758. DOI: [10.1080/22423982.2019.1598758](https://doi.org/10.1080/22423982.2019.1598758)
3. Wu X.Y., Han L.H., Zhang J.H., Luo S., Hu J.W., Sun K. The Influence of Physical Activity, Sedentary Behavior on Health-Related Quality of Life Among the General Population of Children and Adolescents: A Systematic Review. *PloS One*, 2017, vol. 12, no. 11. Art. no. e0187668. DOI: [10.1371/journal.pone.0187668](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187668)
4. Kosinskiy P.D., Bondarev N.S., Bondareva G.S. Kachestvo sredy obitaniya i ee vliyanie na kachestvo zhizni naseleniya regiona [The Quality of the Environment and Its Impact on the Quality of Life of the Population of a Region]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2017, no. 8-1, pp. 180–184. Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=41643> (accessed: 12 March 2019).
5. Shkarin V.V., Latyshevskaya N.I., Zub A.V., Levchenko N.V., Davydenko L.A., Belyaeva A.V. Gendernye aspekty kachestva zhizni studentov meditsinskogo kolledzha [Gender Aspects of the Quality of Life of Medical College Students]. *Sanitarnyy vrach*, 2022, no. 10, pp. 759–766. DOI: [10.33920/med-08-2210-05](https://doi.org/10.33920/med-08-2210-05)

6. Kuchma V.R., Shubochkina E.I., Ivanov V.Yu., Ibragimova E.M. Kachestvo zhizni i mediko-sotsial'nye osobennosti rossiyskikh podrostkov, obuchayushchikhsya v raznykh obrazovatel'nykh uchrezhdeniyakh [Quality of Life and Medico-Social Features of the Russian Teenagers Who Are Training in Different Educational Institutions]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya RAMN*, 2013, no. 3-1, pp. 75–80.

7. Oztasan N., Ozyrek P., Kilic I. Factors Associated with Health-Related Quality of Life Among University Students in Turkey. *Mater. Sociomed.*, 2016, vol. 28, no. 3, pp. 210–214. DOI: [10.5455/msm.2016.28.210-214](https://doi.org/10.5455/msm.2016.28.210-214)

8. Agadzhanyan N.A., Radysh I.V. Kachestvo i obraz zhizni studencheskoy molodezhi [Quality and Image of Life in Students]. *Ekologiya cheloveka*, 2009, no. 5, pp. 3–8.

9. Bortes C., Ragnarsson S., Strandh M., Petersen S. The Bidirectional Relationship Between Subjective Well-Being and Academic Achievement in Adolescence. *J. Youth Adolesc.*, 2021, vol. 50, no. 5, pp. 992–1002. DOI: [10.1007/s10964-021-01413-3](https://doi.org/10.1007/s10964-021-01413-3)

10. Lopatskaya Zh.N., Poborskiy A.N., Yurina M.A. Pokazateli kachestva zhizni studentov meditsinskogo instituta s raznym urovnem trevozhnosti [Quality of Life Indicators of Medical Institute Students with Different Levels of Anxiety]. *Vestnik SurGU. Meditsina*, 2018, no. 2, pp. 69–73.

11. Ware J.E. Measuring Patients' Views: The Optimum Outcome Measure: SF 36: A Valid, Reliable Assessment of Health from the Patient's Point of View. *BMJ*, 1993, vol. 306, no. 6890, pp. 1429–1430.

12. Agadzhanyan N.A., Makarova I.I., Aksenova A.V., Strakhov K.A. Kachestvo zhizni studentov Tverskogo meditsinskogo kolledzha [Quality of Life of Students of Tver Medical College]. *Ekologiya cheloveka*, 2014, no. 7, pp. 3–9.

13. Alekseeva E.A. Osobennosti kachestva zhizni podrostkov, obuchayushchikhsya v obrazovatel'nykh uchrezhdeniyakh g. Pskova [The Features of Life Quality of Teenagers Who Are Trained in Educational Institutions of Pskov City]. *Analiz riska zdorov'yu*, 2015, no. 4, pp. 91–96.

DOI: 10.37482/2687-1491-Z150

*Alla G. Naymushina** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9595-8462>

*Ol'ga G. Litovchenko*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8368-2590>

*Natal'ya I. Koshkarova**** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4479-5661>

*Natal'ya R. Bekker** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8525-4776>

*Industrial University of Tyumen
(Tyumen, Russian Federation)

**Surgut State University
(Surgut, Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra, Russian Federation)

***Tyumen State Medical University
(Tyumen, Russian Federation)

FUNCTIONAL INDICATORS OF THE QUALITY OF LIFE OF STUDENTS IN THE CITY OF TYUMEN

Ideas about the quality of life develop in accordance with the tasks of research practice, and there is no unambiguous interpretation of this phenomenon. In medicine, clinical studies on patients' quality of life are widely represented. However, the question of the quality of life in young healthy respondents remains open and relevant. The **purpose** of this research was to study the quality of life of healthy male and female students of a technical college. **Materials and methods.** The study involved 68 female and 55 male subjects studying at the Multidisciplinary College, Industrial University of Tyumen. Their quality of life was assessed according to the processed results of the

SF-36 questionnaire. **Results.** In all groups of subjects, physical functioning had the highest score among other physical indicators of the quality of life. No significant gender-related differences were revealed. The rest of the indicators were 15–26 % lower compared with the maximum score. With regard to mental health indicators, social functioning had the highest score, although it was 19 % lower than the maximum score; the other indicators were 21–31 % lower as well. The study revealed age-related changes in quality-of-life indicators of students. At the moment, there is no information available on the reasons why at 18 years of age all the scores decrease, with the exception of role functioning. This remains to be clarified in the longitudinal study that is now being conducted at the university. Based on the survey data, we point out several reasons behind the reduction in students' adaptive capabilities: imbalanced diet, positive attitude towards alcohol, and positive attitude towards smoking. Only 11 female and 2 male respondents maintain a healthy lifestyle; the majority of the subjects tend to decrease their motor activity during the academic year.

Keywords: *quality of life, technical college students, student health, SF-36 questionnaire, physical health, mental health, lifestyle.*

Received 2 February 2022

Accepted 5 May 2023

Published 17 May 2023

Поступила 02.02.2022

Принята 05.05.2023

Опубликована 17.05.2023

Corresponding author: Natal'ya Koshkarova, *address:* ul. Odesskaya 54, Tyumen, 625023, Russian Federation; *e-mail:* Koshkarovani@yandex.ru

For citation: Naymushina A.G., Litovchenko O.G., Koshkarova N.I., Bekker N.R. Functional Indicators of the Quality of Life of Students in the City of Tyumen. *Journal of Medical and Biological Research*, 2023, vol. 11, no. 2, pp. 197–206. DOI: 10.37482/2687-1491-Z150

НЕЙРОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭТАНОЛА И ДРУГИХ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ КАК ОБЩЕПАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОСНОВАНИЕ ТОКСИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

*А.З. Павлова**/** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0112-8439>
*Р.А. Калёкин**/*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4989-3511>
*П.Г. Джувалыков*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-2418>
*А.А. Волкова**/*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9882-2330>
*А.Л. Павлов***** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6761-2026>

*Российский центр судебно-медицинской экспертизы
(Москва)

**Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
(Москва)

***Российский университет дружбы народов
(Москва)

****Центр реабилитации инвалидов «Царицыно»
(Москва)

Цель исследования – установить патоморфологические изменения в структурах головного мозга человека при хронической алкогольной и сочетанной (вызванной употреблением алкоголя с его суррогатами, наркотиками и лекарственными веществами) интоксикации, возможности их дифференциальной диагностики. **Материалы и методы.** Подробно изучены сенсомоторная зона коры головного мозга, продолговатый мозг, мозжечок, таламус, черная субстанция, перипеллюлярный и периваскулярный отеки у лиц, умерших от хронической алкогольной или сочетанной интоксикации, по данным 140 заключений судебно-медицинских экспертов и историй болезни с результатами гистологических и патоморфологических исследований. В коре, продолговатом мозге, мозжечке выборочно изучены и подсчитаны тяжелые патологические формы нейронов (безъядерные, «темные» клетки, «клетки-тени»). Исследованы показатели гомеостаза в микроциркуляторном русле. В качестве контроля были взяты данные людей, причиной смерти которых стали различные травмы, обусловившие шок или кровопотерю. Окраску препаратов проводили гематоксилином и эозином, по Нисслию и по Шпильмейеру. **Результаты.** Исследование показало, что при сочетанных интоксикациях в патологический процесс вовлекаются легкие. Число пораженных нейронов в стволе, коре мозга и мозжечке при сочетанной интоксикации статистически значимо превышало таковое в контрольных образцах.

Ответственный за переписку: Павлова Альбина Захаровна, *адрес:* 125284, Москва, ул. Поликарпова, д. 12/13; *e-mail:* himija@rc-sme.ru

Для цитирования: Павлова А.З., Калёкин Р.А., Джувалыков П.Г., Волкова А.А., Павлов А.Л. Нейротоксическое действие этанола и других психоактивных веществ как общепатологическое основание токсической энцефалопатии // Журн. мед.-биол. исследований. 2023. Т. 11, № 2. С. 207–216. DOI: 10.37482/2687-1491-Z141

При хронической алкогольной интоксикации также наблюдалась данная патология, однако разница с контрольными образцами не была значимой. При хронической алкогольной интоксикации превалирует сердечный тип танатогенеза в виде алкогольной кардиомиопатии, при сочетанной – чаще встречаются легочно-мозговая и мозговая формы танатогенеза. Изменения в головном мозге при сочетанных интоксикациях являются в основном следствием нарушения гемодинамики микроциркуляторного русла в альвеолах, а также непосредственного нейротоксического действия этанола на головной мозг, и танатогенез при этом легочно-мозговой.

Ключевые слова: алкоголь, психоактивные вещества, нейроны головного мозга, микроциркуляторное русло, токсическая энцефалопатия, хроническая алкогольная интоксикация, сочетанная (комбинированная) интоксикация, танатогенез.

Общеизвестно, что наркомания и алкоголизм – ведущие медико-социальные проблемы современного здравоохранения. Наиболее часто из всех психоактивных веществ отравления вызываются алкоголем и его суррогатами. От 30 до 70 % поступлений в лечебно-профилактические учреждения связаны с употреблением алкоголя пациентами в разные периоды жизни. Так, панкреатит у лиц старше 40 лет в 50 % случаев связан с употреблением алкоголя [1, 2]. Наиболее частая причина госпитализации у лиц, хронически употребляющих алкоголь, – поражение сердечно-сосудистой и нервной систем.

Вопросы острой интоксикации алкоголем хорошо изучены и освещены. Недостаточно работ, исследующих морфологию и аспекты диагностики сочетанных (комбинированных) отравлений. При далеко зашедших формах алкоголизма субъекты почти всегда переходят к приему различных веществ, обладающих мембранотропным эффектом: наркотикам, лекарственным средствам, суррогатам алкоголя и др. Пьют «всё подряд», чаще аптечные препараты, поэтому трудно установить конкретное вещество, приведшее к летальному исходу. Неуклонный рост синтезированных химических соединений дополняет перечень отравляющих веществ, которые потенциально опасны для жизни человека. Кроме того, следует учитывать и устойчивые алкогольные традиции, которые усиливаются социально-культурными, климатическими условиями, наследственностью.

Если в 1985–1987 годах наметилась тенденция к снижению показателей смертности от алкоголя, совпавшая с антиалкогольной кампанией, то к 1992–1996 годам показатели снова возросли и остаются сегодня стабильно высокими, что можно связать с социально-экономическим кризисом и увеличением числа фальсифицированных спиртных напитков [3].

Судебно-медицинская и патологоанатомическая диагностика острых отравлений алкоголем и его суррогатами, наркотическими и лекарственными веществами базируется на результатах судебно-химического исследования тканей и биологических сред трупа. Однако до настоящего времени недостаточно четко разработаны критерии дифференциальной диагностики этих состояний. В научно-практической литературе хорошо описана гистохимическая картина острых отравлений этанолом [4–6] и освещены методы обнаружения психотропных веществ в органах и тканях судебными химиками [7, 8].

При сочетанных отравлениях возникает проблема установления специфических маркеров, доказывающих причину смерти. Это возможно посредством обнаружения самого токсиканта и пораженных им мишеней. Учитывая, что мишенью воздействия чаще и прежде всего является головной мозг, маркеры целесообразно искать в его структурах [9–11]. Для судебно-медицинского эксперта, кроме установления летальной дозы токсиканта, бывает необходимо выявить тип танатогене-

за. Под танатогенезом обычно понимают прекращение функции одного из трех жизненно важных органов – сердца, легких, головного мозга [6]. При таком подходе из поля зрения выпадают патологические процессы, приведшие к поражению этих органов, что важно для решения задач судебной медицины (например, установить способность совершать активные действия потерпевшим, причинную связь повреждения со смертью). То есть требуется восстановить всю цепочку событий от получения повреждения до прекращения функции жизненно важного органа. С этих позиций целесообразно танатогенез определять как последовательность повреждений органов, приводящих к летальному исходу, указав ведущую и сопутствующую патологии [5, 12]. Если имеется поражение нескольких органов и невозможно установить ведущую патологию, танатогенез – полиорганный. Наиболее частыми морфологическими проявлениями танатогенеза, несовместимыми с жизнью, можно назвать воспалительные процессы в легких с блокированием воздушного пространства экссудатом, тромбоз сосудов мозга, диффузную фрагментацию и другие некротические процессы миокарда, прекращение функции обоих надпочечников.

Надо отметить, что постановка диагноза «хроническая алкогольная интоксикация» является приоритетом наркологов и психиатров. Клиницисты, судебные медики чаще диагностируют такое состояние как вторичную кардиомиопатию или энцефалопатию.

Цель данного исследования – выявление отличий клинических и патоморфологических изменений в головном мозге при хронической алкогольной и комбинированной (вызванной употреблением алкоголя с веществами, оказывающими мембранотропный эффект (наркотики, лекарственные средства, суррогаты алкоголя)) интоксикациях.

Задачи:

– установить клинические и неврологические проявления хронической алкогольной и сочетанной интоксикации;

– найти признаки, позволяющие дифференцировать хроническую алкогольную интоксикацию от сочетанной интоксикации.

Материалы и методы. Объектами изучения явились: кора головного мозга (сенсомоторная зона), продолговатый мозг на уровне голубоватого участка, выше оливы с гигантоклеточным ядром ретикулярной формации, мозжечок, таламус, гипофиз, черная субстанция, а также изменения в микроциркуляторном русле. Подробно изучено 140 клинических случаев (24 женщины, 116 мужчин) смерти от хронической алкогольной или сочетанной интоксикации с данными гистологических и патоморфологических исследований головного мозга, из них 66 случаев – по заключениям судебно-медицинских экспертов, 74 – по историям болезни. Срок алкогольной зависимости пациентов составлял от 20 до 40 лет. В коре головного мозга, продолговатом мозге и мозжечке подсчитаны нейроны с тяжелыми, не подлежащими восстановлению изменениями структуры («темные», сморщенные, безъядерные клетки, «клетки-тени»). В качестве контроля были взяты 24 трупа лиц, причиной смерти которых стали различные травмы, обусловившие шок или кровопотерю. Окраска препаратов проводилась гематоксилином и эозином, по Нисслю и Шпильмейеру.

Полученные данные подвергались статистической обработке в программе Statistica 10 при помощи критерия Стьюдента для независимых переменных. Исследовалась нормальность распределения с использованием эксцесса, асимметрии и их ошибок. Критическим уровнем значимости считался $p \leq 0,05$.

Результаты. Анализ представленного материала показал, что при хронической алкогольной и комбинированной интоксикации поражаются все органы в той или иной степени. На мозг токсические вещества действуют в двух направлениях – нарушение микроциркуляции и импульсной передачи нейронов.

Хроническая алкогольная интоксикация вызывает комплекс тяжелых изменений в органах, главным образом в печени и миокарде –

алкогольную кардиомиопатию. Сердце при хроническом алкоголизме дряблое со значительным количеством жировой клетчатки, гипертрофированное, наблюдается прогрессирующая атрофия мышечных волокон в виде исчезновения поперечной исчерченности. В микроциркуляторном русле отмечаются кровоизлияния, чередование дистонии и спазма интрамуральных артерий, периваскулярный фиброз. Данное состояние может сопровождаться длительной декомпенсацией или же может вызвать внезапную смерть из-за нарушения сердечного ритма либо фибрилляции желудочков. Гипоксия миокарда выражена не резко, т. к. изменения в результате кислородной недостаточности накапливаются в легких и других органах, наиболее часто поражая головной мозг. Таким образом, для хронической алкогольной интоксикации характерен сердечный тип танатогенеза. В нашем исследовании частота встречаемости сердечного типа составляет 46 % случаев.

Сочетанная интоксикация поражает главным образом головной мозг и легкие. В структуре головного мозга при сочетанных отравлениях, независимо от вида токсиканта, наблюдаются выраженные (в различной степени) изменения структуры нейронов и микроциркуляторного русла, сопровождающиеся отеком головного мозга. Клинически эти явления чаще определяются как энцефалопатия с описанием общей очаговой мозговой неврологической симптоматики.

В сенсомоторной зоне коры головного мозга при сочетанной интоксикации наблюдаются увеличение размеров нейронов, изменение их конфигурации (появление безъядерных, «темных» клеток, «клеток-теней»), эктопия ядра, снижение количества околядрешкового тигроида. Аксоны нервных клеток гипертрофированные, спиралеобразно извитые – так называемые альцгеймеровские клетки. Отмечаются поля выпадения пирамидных клеток на фоне смешанного заместительного глиоза. Наблюдается липофусциноз в цитоплазме, которая приобретает бледно-голубоватый цвет. Эти изменения нейронов приводят к расплавлению

миелиновых оболочек, тем самым нарушается проводимость нервных импульсов. При тяжелых формах патологии отмечается сплошной смешанный глиоз на фоне поражения нейронов. Дистрофические изменения нейронов могут быть подтверждены реакцией на нейронспецифическую енолазу (NSE). Такая интоксикация заканчивается делирием с выраженной неврологической симптоматикой.

В связи с нарастанием отека головного мозга при сочетанной интоксикации наблюдаются изменения в сосудистом русле в виде расстройств микроциркуляции – периваскулярных и перичеллюлярных отеков, что выражается набуханием стенок, фиброзом и гиалинозом капилляров и венул, дистонией, расширением периваскулярных пространств, множественными рассеянными и диапедезными кровоизлияниями. Такие изменения приводят к быстро нарастающей гипоксии. В венах и капиллярах образуются скопления лейкоцитов с примесью фибрина, которые предшествуют образованию гиалиновых мембран и диссеминированному внутрисосудистому свертыванию (ДВС-синдрому).

При интоксикации алкоголем значительные изменения происходят в продолговатом мозге, где находятся центры, регулирующие дыхательную и сердечную деятельность. Эти изменения ярко выражены макроскопическими кровоизлияниями в вещество ствола. В подкорковых образованиях отмечаются типичные тяжелые ишемические изменения нейронов, сателлитоз, перичеллюлярный отек. В белом и сером веществе мозга астроциты подвержены дистрофическим изменениям. Они утолщены, спиралеобразно извиты; происходит их дегенерация и превращение в амебоподобную глию. Окраска по Шпильмейеру выявляет миелиновые шары.

При сочетанной интоксикации в мозжечке, кроме типичных нарушений морфологии нейронов, в зернистом слое и клетках Пуркиньи наблюдаются поля выпадения, очаги набухания, кариолизиса. При делирии можно видеть хроматолиз, набухание нейроцитов, гибель

клеток Пуркинье. Выявляются очаги кровоизлияния, дистония, парез сосудов микроциркуляторного русла из-за эритроцитарных и фибриновых тромбов.

Перицеллюлярный отек нейронов при обеих формах интоксикации оказался ниже, чем в контроле, что можно объяснить супратенториальным вклиниванием мозжечка, снижающим явления отека в начале терминальной фазы (см. таблицу).

кроме деструкции нейронов наблюдаются трещины и очаги некроза, похожие на инфильтраты, очаги запустения различной величины, очаги демиелинизации и диффузного кортикального глиоза, что подтверждается иммуногистохимической реакцией на глиофибрилярный кислый белок (GFAP) и на S-100.

Судебные медики патологию головного мозга при разных степенях тяжести алкогольной интоксикации часто обозначают «алко-

ПОВРЕЖДЕНИЕ НЕЙРОНОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ И СОЧЕТАННОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

NEURONAL DAMAGE IN THE BRAIN IN CHRONIC AND COMBINED ALCOHOL INTOXICATION

Группы сравнения	Число поврежденных нейронов в отделе головного мозга					
	Ствол (<i>n</i> = 100)		Кора (<i>n</i> = 100)		Мозжечок (<i>n</i> = 80)	
	<i>M</i>	σ	<i>M</i>	σ	<i>M</i>	σ
ХАИ:						
опыт	19,70	9,95	21,50	10,86	19,87	9,47
контроль	21,08	8,71	21,58	9,54	20,06	8,51
САИ:						
опыт	78,61*	9,30	82,00*	4,56	79,44*	5,89
контроль	21,82*	8,71	21,58*	9,54	21,05*	8,58

Примечание: ХАИ – хроническая алкогольная интоксикация; САИ – сочетанная алкогольная интоксикация; *n* – количество измерений; *M* – среднее значение; σ – стандартное отклонение; * – установлены статистически значимые различия между опытом и контролем ($p = 0,000001$ по критерию Стьюдента).

Значительное влияние алкоголь с его сурогатами оказывают на промежуточный и средний мозг. Нами была исследована черная субстанция в среднем мозге, которая в норме заполнена черным пигментом – нейромеланином (черная субстанция появляется к 2-3 годам жизни, нейромеланин определяется в пигментированных ядрах ствола, мозжечка). При обеих интоксикациях нейроны депигментированные, наблюдаются реактивная пигментация сателлитной глии, петехиальные кровоизлияния, глиоз, набухание клеток.

В таламусе, на уровне варолиева моста, где проходит спиноталамический путь, находятся центры, нарушение которых вызывает двигательные и псевдобульбарные расстройства в виде безудержной рвоты, плача и смеха. При интоксикации, особенно комбинированной,

гольная энцефалопатия» и определяют ее как фоновую. Основной диагноз устанавливают по более выраженной и наглядной морфологической патологии. Например, при поражении сердца чаще всего указывают алкогольную кардиомиопатию, не всегда выделяют патологию головного мозга. Танатогенез при этом сердечный. Хотя известно, что тромбоз в сосудах микроциркуляторного русла (ДВС-синдром) в сочетании с уже давно имеющейся патологией сердца может привести к деструктивному отеку головного мозга. Танатогенез при этом легочно-мозговой.

Мозговой тип танатогенеза зафиксирован в 2 раза чаще при сочетанной интоксикации, чем при хронической алкогольной. Клиницисты определяют мозговой тип танатогенеза чаще, чем судебно-медицинские эксперты:

первыми он отмечен в 37,5 % случаев при сочетанной и в 19 % – при хронической алкогольной интоксикации, тогда как вторыми – в 5,5 и 4,1 % случаев соответственно.

Вне зависимости от формы интоксикации, в структуре мозга не выявлено тотального поражения нейронов, наблюдаются участки восстановления в виде нейронов с двумя ядрами. Ранее проведенными исследованиями установлено, что у человека в гиппокампе, его краевой извилине, олигодендроциты восстанавливают один слой разрушенных миелиновых оболочек за 44 ч [13, 14]. Также известно, что, например, опиаты и никотин ингибируют нейроны в гиппокампе, а эстрогены – восстанавливают их [15–19].

Обсуждение. В головном мозге при всех формах хронической алкогольной и сочетанной интоксикации наблюдается расширение большой цистерны и четвертого желудочка, фиброз мягких мозговых оболочек, углубление борозд и щелей, а также мозжечка.

Неврологическая симптоматика как при хронической алкогольной, так и при сочетанной интоксикации развивается на фоне отека головного мозга. Тяжелые изменения нейронов, возникающие при этом, – результат не только прямого токсического действия этанола, но и микроциркуляторного нарушения. При тяжелых формах сочетанной интоксикации обнаруживаются изменения и в легких; морфологически это сопровождается отеком, клинически – отеком и острой дыхательной недостаточностью. Такое состояние вызывает не только непосредственная интоксикация, но и поражение поверхности альвеол парами выдыхаемого воздуха, содержащего токсикант. В альвеолах накапливается жидкость с большим содержанием протеинов, нарушается обмен сурфактанта в печени, ухудшается диффузия газов, что утяжеляет уже имеющуюся дыхательную недостаточность. В процесс вовлекаются центры дыхания в продолговатом мозге ввиду начинающегося отека мозга и последующего височно-тенториального вклинения. Уже на 3–4-й день болезни присоединя-

ется нозокомиальная инфекция и развивается тяжелая пневмония.

Итак, поражение нейронов и микроциркуляторного русла при сочетанной интоксикации происходит в результате прямого токсического воздействия, ДВС-синдрома, острого респираторного дистресс-синдрома, некардиогенного, негемодинамического отека легких. Чаще всего такой процесс заканчивается делирием с неврологической симптоматикой и острой дыхательной недостаточностью.

При нелегочном, системном поражении внутренних органов изменения эндотелия альвеоларно-капиллярной мембраны возникают снаружи альвеол. Поэтому легкие в этих случаях интактны. Такая симптоматика характерна для хронической алкогольной интоксикации. Поэтому легочная форма танатогенеза при данной интоксикации редко является причиной летального исхода, для нее характерны изменения мягких мозговых оболочек в виде прогрессирующего фиброза и умеренной диффузной лимфо-макрофагальной инфильтрации. Визуализация их возможна иммуногистохимическими реакциями на коллагены I и III типов.

Таким образом, сочетанная интоксикация более агрессивна, т. к. воздействует и на дыхательную систему. Изменения в легких с летальным исходом (легочный и легочно-мозговой типы танатогенеза) вследствие сочетанной интоксикации отмечены в 30 % случаев, тогда как при хронической алкогольной интоксикации – в 3,3 %. Интересно отметить, что клиницисты диагностируют мозговой тип танатогенеза чаще, чем судебно-медицинские эксперты: 20 случаев из 74 диагностировались клиницистами и 3 случая из 66 – судебно-медицинскими экспертами. В то же время следует отметить: если имеется серьезная патология какого-либо органа, например сердца, то за короткий период между интоксикацией и летальным исходом острый респираторный дистресс-синдром и ДВС-синдром могут не успеть развиваться. Тогда органная патология (сердца) опережает мозговую форму танатогенеза.

Проведенное исследование позволило заключить следующее:

1. Для хронической алкогольной и сочетанной интоксикаций характерно поражение нейронов и микроциркуляторного русла головного мозга. Однако выраженность этих патологических изменений различна. Так, при сочетанной интоксикации количество патологических форм нейронов статистически значимо выше, чем в контроле; при хронической алкогольной интоксикации это различие не значимо, хотя некоторое увеличение количества патологических форм и усиление отека наблюдаются.

2. Анализ причин смерти при хронической алкогольной и сочетанной интоксикациях может помочь клиницистам (особенно терапевтам и неврологам), патологоанатомам и судебно-медицинским экспертам в установлении формы интоксикации, постановке диагноза, оценке правильности лечения.

3. При хронической алкогольной и сочетанной интоксикациях с превалированием соматической и неврологической патологии следует учитывать возможную форму терминального состояния пациента, установить наиболее вероятный тип значимых осложнений и принять соответствующие меры по детоксикации и лечению, прервав негативное развитие болезни. При хронической алкогольной интоксикации преобладает сердечный тип танатогенеза в виде алкогольной кардиомиопатии, при сочетанной – легочно-мозговой и мозговой типы танатогенеза.

4. Изменения в головном мозге при сочетанных интоксикациях являются в основном следствием нарушения гемодинамики микроциркуляторного русла в альвеолах, а также непосредственного нейротоксического действия этанола на головной мозг, и танатогенез при этом легочно-мозговой.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Мартемьянова А.А., Кочоян А.Л., Калёкин Р.А., Орлова А.М., Волкова А.А. Судебно-медицинская оценка клинических проявлений при приеме этанола с газацией // J. Sib. Med. Sci. 2021. №4. С. 27–39. DOI: [10.31549/2542-1174-2021-4-27-39](https://doi.org/10.31549/2542-1174-2021-4-27-39)
2. Schuckit M.A. Alcohol-Use Disorders // Lancet. 2009. Vol. 373, № 9662. P. 492–501. DOI: [10.1016/S0140-6736\(09\)60009-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60009-X)
3. Ковалев А.В., Никитин А.М., Романенко Г.Х., Завалишина Л.Э. Патоморфологические изменения в почках при острой и хронической алкогольной интоксикации // Судеб.-мед. экспертиза. 2022. Т. 65, № 1. С. 52–56. DOI: [10.17116/sudmed20226501152](https://doi.org/10.17116/sudmed20226501152)
4. Богомолова И.Н., Богомолов Д.В., Пиголкин Ю.И., Букешев М.К., Мамедов В.К., Морозов Ю.Е. Судебно-медицинская диагностика отравлений этанолом и его суррогатами по морфологическим данным. М.: МИА, 2004. 438 с.
5. de la Monte S.M., Kril J.J. Human Alcohol-Related Neuropathology // Acta Neuropathol. 2014. Vol. 127, № 1. P. 71–90. DOI: [10.1007/s00401-013-1233-3](https://doi.org/10.1007/s00401-013-1233-3)
6. Agarwal A., Vancil T. Toxic Encephalopathy // J. Gen. Intern. Med. 2012. Vol. 27, № 7. P. 876–877. DOI: [10.1007/s11606-012-2012-x](https://doi.org/10.1007/s11606-012-2012-x)
7. Павлова А.З., Калёкин Р.А., Орлова А.М., Ларев З.В. Возможности лабораторной диагностики отравлений для судебно-медицинских и клинических целей // Трезвость как социальный фактор развития общества: сб. ст. Всерос. науч.-практ. конф., 11 сент. 2018 г. Чебоксары: Чуваш. гос. ун-т им. И.Н. Ульянова, 2018. С. 168–175.
8. Павлова А.З., Ларев З.В., Калёкин Р.А., Орлова А.М. Изучение комбинированного применения алкоголя, наркотических и сильнодействующих веществ с целью потенцирования клинических эффектов // Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы. Вып. 17 / под ред. А.И. Авдеева, И.В. Власюка, А.В. Нестерова. Хабаровск: Ред.- изд. центр ИПКСЗ, 2018. С. 235–237.

9. Morrison B., Chaudhry V. Medication, Toxic, and Vitamin-Related Neuropathies // *Continuum* (Minneapolis, Minn.). 2012. Vol. 18, № 1. P. 139–160. DOI: [10.1212/01.CON.0000411565.49332.84](https://doi.org/10.1212/01.CON.0000411565.49332.84)
10. Arora A., Neema M., Stankiewicz J., Guss Z.D., Guss J.G., Prockop L., Bakshi R. Neuroimaging of Toxic and Metabolic Disorders // *Semin. Neurol.* 2008. Vol. 28, № 4. P. 495–510. DOI: [10.1055/s-0028-1083684](https://doi.org/10.1055/s-0028-1083684)
11. Cauli O. Gender Differences in Neurotoxicity // *Toxicology*. 2013. Vol. 311, № 1-2. P. 1–2. DOI: [10.1016/j.tox.2013.06.004](https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.06.004)
12. Ricard D., Soussain C., Psimaras D. Neurotoxicity of the CNS: Diagnosis, Treatment and Prevention // *Rev. Neurol. (Paris)*. 2011. Vol. 167, № 10. P. 737–745. DOI: [10.1016/j.neurol.2011.08.005](https://doi.org/10.1016/j.neurol.2011.08.005)
13. Rudin D., Liechti M.E., Luethi D. Molecular and Clinical Aspects of Potential Neurotoxicity Induced by New Psychoactive Stimulants and Psychedelics // *Exp. Neurol.* 2021. Vol. 343. Art. № 113778. DOI: [10.1016/j.expneurol.2021.113778](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113778)
14. Manton E., Moore D. Gender, Intoxication and the Developing Brain: Problematisations of Drinking Among Young Adults in Australian Alcohol Policy // *Int. J. Drug Policy*. 2016. Vol. 31. P. 153–162. DOI: [10.1016/j.drugpo.2015.10.009](https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2015.10.009)
15. Blum K., Gold M., Demetrovics Z., Archer T., Thanos P.K., Baron D., Badgaiyan R.D. Substance Use Disorder a Bio-Directional Subset of Reward Deficiency Syndrome // *Front. Biosci. (Landmark Ed.)*. 2017. Vol. 22, № 9. P. 1534–1548. DOI: [10.2741/4557](https://doi.org/10.2741/4557)
16. Pereira R.B., Andrade P.B., Valentão P. A Comprehensive View of the Neurotoxicity Mechanisms of Cocaine and Ethanol // *Neurotox. Res.* 2015. Vol. 28, № 3. P. 253–267. DOI: [10.1007/s12640-015-9536-x](https://doi.org/10.1007/s12640-015-9536-x)
17. Barry J.D., Wills B.K. Neurotoxic Emergencies // *Neurol. Clin.* 2011. Vol. 29, № 3. P. 539–563. DOI: [10.1016/j.ncl.2011.05.006](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2011.05.006)
18. Biswas S., Pendharkar H.S., Murumkar V.S. MRI Spectrum of Toxic Encephalopathy – An Institutional Experience // *Neurol. India*. 2022. Vol. 70, № 4. P. 1525–1533. DOI: [10.4103/0028-3886.355127](https://doi.org/10.4103/0028-3886.355127)
19. Зориков О.В., Колударова Е.М., Тучик Е.С., Гринь А.А. Экспертные ошибки при формулировании судебно-медицинского диагноза и выводов в случаях диффузного аксонального повреждения мозга // *Судеб.-мед. экспертиза*. 2022. Т. 65, № 5. С. 21–25. DOI: [10.17116/sudmed20226505121](https://doi.org/10.17116/sudmed20226505121)

References

1. Martemyanova A.A., Kochoyan A.L., Kalyokin R.A., Orlova A.M., Volkova A.A. Forensic Assessment of Clinical Manifestations When Taking Ethanol with Carbonation. *J. Sib. Med. Sci.*, 2021, no. 4, pp. 27–39 (in Russ.). DOI: [10.31549/2542-1174-2021-4-27-39](https://doi.org/10.31549/2542-1174-2021-4-27-39)
2. Schuckit M.A. Alcohol-Use Disorders. *Lancet*, 2009, vol. 373, no. 9662, pp. 492–501. DOI: [10.1016/S0140-6736\(09\)60009-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60009-X)
3. Kovalev A.V., Nikitin A.M., Romanenko G.Kh., Zavalishina L.E. Pathomorphological Alterations in the Kidneys in Acute and Chronic Alcohol Intoxication. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*, 2022, vol. 65, no. 1, pp. 52–56 (in Russ.). DOI: [10.17116/sudmed20226501152](https://doi.org/10.17116/sudmed20226501152)
4. Bogomolova I.N., Bogomolov D.V., Pigolkin Yu.I., Bukeshev M.K., Mamedov V.K., Morozov Yu.E. *Sudebno-meditsinskaya diagnostika otravleniy etanolom i ego surrogatami po morfologicheskim dannym* [Forensic Medical Diagnosis of Poisoning with Ethanol and Its Surrogates According to Morphological Data]. Moscow, 2004. 438 p.
5. de la Monte S.M., Kril J.J. Human Alcohol-Related Neuropathology. *Acta Neuropathol.*, 2014, vol. 127, no. 1, pp. 71–90. DOI: [10.1007/s00401-013-1233-3](https://doi.org/10.1007/s00401-013-1233-3)
6. Agarwal A., Vancil T. Toxic Encephalopathy. *J. Gen. Intern. Med.*, 2012, vol. 27, no. 7, pp. 876–877. DOI: [10.1007/s11606-012-2012-x](https://doi.org/10.1007/s11606-012-2012-x)
7. Pavlova A.Z., Kalekin R.A., Orlova A.M., Larev Z.V. Vozможности laboratornoy diagnostiki otravleniy dlya sudebno-meditsinskikh i klinicheskikh tseley [Possibilities of Laboratory Diagnosis of Poisoning for Forensic and Clinical Purposes]. *Trezvost' kak sotsial'nyy faktor razvitiya obshchestva* [Sobriety as a Social Factor in the Development of Society]. Cheboksary, 2018, pp. 168–175.

8. Pavlova A.Z., Larev Z.V., Kalekin R.A., Orlova A.M. Izuchenie kombinirovannogo primeneniya alkogolya, narkoticheskikh i sil'nodeystvuyushchikh veshchestv s tsel'yu potentsirovaniya klinicheskikh effektov [The Study of the Combined Use of Alcohol, Narcotic and Highly Potent Substances in Order to Potentiate Clinical Effects]. Avdeev A.I., Vlasyuk I.V., Nesterov A.V. (eds.). *Izbrannye voprosy sudebno-meditsinskoy ekspertizy* [Selected Issues of Forensic Medical Examination]. Iss. 17. Khabarovsk, 2018, pp. 235–237.
9. Morrison B., Chaudhry V. Medication, Toxic, and Vitamin-Related Neuropathies. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 2012, vol. 18, no. 1, pp. 139–160. DOI: [10.1212/01.CON.0000411565.49332.84](https://doi.org/10.1212/01.CON.0000411565.49332.84)
10. Arora A., Neema M., Stankiewicz J., Guss Z.D., Guss J.G., Prockop L., Bakshi R. Neuroimaging of Toxic and Metabolic Disorders. *Semin. Neurol.*, 2008, vol. 28, no. 4, pp. 495–510. DOI: [10.1055/s-0028-1083684](https://doi.org/10.1055/s-0028-1083684)
11. Cauli O. Gender Differences in Neurotoxicity. *Toxicology*, 2013, vol. 311, no. 1-2, pp. 1–2. DOI: [10.1016/j.tox.2013.06.004](https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.06.004)
12. Ricard D., Soussain C., Psimaras D. Neurotoxicity of the CNS: Diagnosis, Treatment and Prevention. *Rev. Neurol. (Paris)*, 2011, vol. 167, no. 10, pp. 737–745. DOI: [10.1016/j.neurol.2011.08.005](https://doi.org/10.1016/j.neurol.2011.08.005)
13. Rudin D., Liechti M.E., Luethi D. Molecular and Clinical Aspects of Potential Neurotoxicity Induced by New Psychoactive Stimulants and Psychedelics. *Exp. Neurol.*, 2021, vol. 343. Art. no. 113778. DOI: [10.1016/j.expneurol.2021.113778](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113778)
14. Manton E., Moore D. Gender, Intoxication and the Developing Brain: Problematisations of Drinking Among Young Adults in Australian Alcohol Policy. *Int. J. Drug Policy*, 2016, vol. 31, pp. 153–162. DOI: [10.1016/j.drugpo.2015.10.009](https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2015.10.009)
15. Blum K., Gold M., Demetrovics Z., Archer T., Thanos P.K., Baron D., Badgaiyan R.D. Substance Use Disorder a Bio-Directional Subset of Reward Deficiency Syndrome. *Front. Biosci. (Landmark Ed.)*, 2017, vol. 22, no. 9, pp. 1534–1548. DOI: [10.2741/4557](https://doi.org/10.2741/4557)
16. Pereira R.B., Andrade P.B., Valentão P. A Comprehensive View of the Neurotoxicity Mechanisms of Cocaine and Ethanol. *Neurotox. Res.*, 2015, vol. 28, no. 3, pp. 253–267. DOI: [10.1007/s12640-015-9536-x](https://doi.org/10.1007/s12640-015-9536-x)
17. Barry J.D., Wills B.K. Neurotoxic Emergencies. *Neurol. Clin.*, 2011, vol. 29, no. 3, pp. 539–563. DOI: [10.1016/j.ncl.2011.05.006](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2011.05.006)
18. Biswas S., Pendharkar H.S., Murumkar V.S. MRI Spectrum of Toxic Encephalopathy – An Institutional Experience. *Neurol. India*, 2022, vol. 70, no. 4, pp. 1525–1533. DOI: [10.4103/0028-3886.355127](https://doi.org/10.4103/0028-3886.355127)
19. Zorikov O.V., Koludarkova E.M., Tuchik E.S., Grin A.A. Expert Errors in Formulating a Forensic Diagnosis and Conclusions in Cases of Diffuse Axonal Brain Damage. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*, 2022, vol. 65, no. 5, pp. 21–25 (in Russ.). DOI: [10.17116/sudmed20226505121](https://doi.org/10.17116/sudmed20226505121)

Corresponding author: Al'bina Pavlova, address: ul. Polikarpova 12/13, Moscow, 125284, Russian Federation; e-mail: himija@rc-sme.ru

For citation: Pavlova A.Z., Kalekin R.A., Dzhuvalyakov P.G., Volkova A.A., Pavlov A.L. Neurotoxic Effect of Ethanol and Other Psychoactive Substances as a General Pathological Basis of Toxic Encephalopathy. *Journal of Medical and Biological Research*, 2023, vol. 11, no. 2, pp. 207–216. DOI: [10.37482/2687-1491-Z141](https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z141)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z141

*Al'bina Z. Pavlova**/** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0112-8439>
*Roman A. Kalekin**/*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4989-3511>
*Pavel G. Dzhuvalyakov*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-2418>
*Alla A. Volkova**/*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9882-2330>
*Andrey L. Pavlov***** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6761-2026>

*Russian Centre of Forensic Medical Examination
(Moscow, Russian Federation)

**B.V. Petrovsky Russian Research Centre of Surgery
(Moscow, Russian Federation)

***Peoples' Friendship University of Russia
(Moscow, Russian Federation)

****Rehabilitation Centre for People with Disabilities "Tsaritsyno"
(Moscow, Russian Federation)

NEUROTOXIC EFFECT OF ETHANOL AND OTHER PSYCHOACTIVE SUBSTANCES AS A GENERAL PATHOLOGICAL BASIS OF TOXIC ENCEPHALOPATHY

The **purpose** of the paper was to establish pathomorphological changes in human brain structures in chronic alcohol and combined (alcohol consumed with surrogates, psychoactive and medicinal substances) intoxication and the possibility of their differential diagnosis. **Materials and methods.** The following were studied in detail: sensorimotor cortex, medulla oblongata, cerebellum, thalamus, substantia nigra, as well as pericellular and perivascular oedemata in persons who had died from chronic alcohol or combined intoxication, according to 140 forensic medical examination reports and medical history with histological and pathomorphological data. In the cortex, medulla oblongata, and cerebellum, severe pathological forms of neurons (anucleated cells, shadow cells, and dark cells) were selectively studied and counted. Homeostasis parameters in the microcirculatory bed were examined. As controls, we used data of people who had died as a result of various injuries that caused shock or blood loss. Staining was performed with haematoxylin and eosin, according to Nissl and according to Spielmeyer. The **results** of the research showed that in combined intoxication, the lungs are involved in the pathological process. The number of affected neurons in the brainstem, cerebral cortex, and cerebellum in combined intoxication was statistically significantly higher than that in the control samples. This pathology was also observed in chronic alcohol intoxication; however, the difference from the control samples was insignificant. In chronic alcohol intoxication, the cardiac type of thanatogenesis in the form of alcoholic cardiomyopathy prevails, while in combined intoxication, the pulmonary-cerebral and cerebral types of thanatogenesis are more common. Changes in the brain in combined intoxication are mainly the result of impaired haemodynamics of the microcirculatory bed in the alveoli, as well as of a direct neurotoxic effect of ethanol on the brain; thanatogenesis in this case is pulmonary-cerebral.

Keywords: *alcohol, psychoactive substances, brain neurons, microcirculatory bed, toxic encephalopathy, chronic alcohol intoxication, combined intoxication, thanatogenesis.*

Received 4 October 2022
Accepted 27 March 2023
Published 13 April 2023

Поступила 04.10.2022
Принята 27.03.2023
Опубликована 13.04.2023

РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ МОЧИ В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ (обзор)¹

Ю.А. Попова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1684-6636>
Е.С. Химова** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4255-3207>
П.И. Елисеев** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9039-4557>
О.Ф. Колодкина*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9600-8845>
А.А. Неминуций*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9332-7990>
Г.И. Мамина**** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0724-1611>
С.М. Гаджизаде**** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9161-1381>
А.О. Марьяндышев***** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8485-5625>

*Северный государственный медицинский университет
(г. Архангельск)

**Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер
(г. Архангельск)

***Архангельская областная клиническая больница
(г. Архангельск)

****Северный медицинский центр имени Н.А. Семашко
Федерального медико-биологического агентства
(г. Архангельск)

*****Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова
(г. Архангельск)

Диагностика туберкулеза на основе анализа мокроты имеет ограничения для отдельных категорий пациентов (пожилые люди, дети, лица, живущие с ВИЧ). Альтернативным методом может быть ускоренный поиск биомаркеров заболевания в моче, при котором возможно получение большего объема материала неинвазивным путем. Проведен поиск публикаций на английском языке в базах данных PubMed и

¹**Вклад авторов:** Марьяндышев А.О. – руководство научным проектом по диагностике легочного туберкулеза из образцов мочи; Елисеев П.И., Попова Ю.А. – выполнение лабораторной части проекта (пробоподготовка, хранение и анализ образцов), участие в подготовке обзора; Химова Е.С. – выполнение клинической части проекта (организация сбора и транспортировки образцов, отбор пациентов фтизиатрического профиля), участие в подготовке обзора; Мамина Г.И., Колодкина О.Ф., Неминуций А.А. – выполнение клинической части проекта (организация сбора и транспортировки образцов, отбор пациентов контрольной группы пульмонологического профиля), участие в подготовке обзора; Гаджизаде С.М. – выполнение клинической части проекта (организация сбора и транспортировки образцов, отбор пациентов контрольной группы урологического профиля), участие в подготовке обзора.

Ответственный за переписку: Попова Юлия Алексеевна, *адрес:* 163002, г. Архангельск, просп. Новгородский, д. 28; *e-mail:* antyulia811@gmail.com

Для цитирования: Попова Ю.А., Химова Е.С., Елисеев П.И., Колодкина О.Ф., Неминуций А.А., Мамина Г.И., Гаджизаде С.М., Марьяндышев А.О. Роль биомаркеров мочи в диагностике туберкулеза легких (обзор) // Журн. мед.-биол. исследований. 2023. Т. 11, № 2. С. 217–231. DOI: 10.37482/2687-1491-Z138

Cochrane Library, опубликованных с 2010 по 2021 год, с использованием терминов *tuberculosis + urine + biomarkers*. Работы, посвященные анализу липоарабиноманнана в моче, исключены из данного обзора в связи с изученностью темы. В рассмотренных публикациях представлено более 30 биомаркеров мочи, используемых для диагностики туберкулеза и оценки эффективности противотуберкулезной терапии. Активно продолжает изучаться экстракция микобактериальной трансуренальной ДНК из мочи, но чувствительность и специфичность диагностики зависят от метода экстракции и ВИЧ-статуса пациента. Биомаркер туберкулеза IP-10, вероятно, является неспецифическим маркером воспаления, однако его уровень коррелирует с ВИЧ-статусом и может быть полезен для оценки ответа на противотуберкулезное лечение. Показан потенциал метаболомных биомаркеров и биосигнатур в оценке активности туберкулезного процесса и дифференциальной диагностике туберкулеза с другими респираторными заболеваниями. Количество достоверных биомаркеров для прогнозирования результатов лечения туберкулеза ограничено. В многочисленных нецелевых исследованиях масс-спектрометрический анализ использовался для выявления метаболомных и протеомных биомаркеров в моче. Представленные работы отличались по дизайну и методам исследования, лишь некоторые публикации содержали анализ специфичности и чувствительности рассматриваемых методов диагностики. В будущем комбинация биомаркеров хозяина и патогена может повысить чувствительность и специфичность диагностики туберкулеза.

Ключевые слова: метаболомный анализ, масс-спектрометрия MALDI-TOF, диагностика туберкулеза, предикторы эффективности лечения туберкулеза, хемокин IP-10, трансуренальная ДНК, биомаркеры мочи.

Туберкулез (ТБ) продолжает оставаться одной из наиболее серьезных причин заболеваемости и смертности в мире. На момент написания публикации около 6 млн человек умерло от инфекции, вызванной вирусом Sars-Cov-2, в то время как из-за ТБ ежегодно умирает 1,3 млн человек. Согласно Докладу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о глобальной борьбе с туберкулезом за 2021 год, ограничение доступа к диагностике и лечению ТБ во время пандемии COVID-19 привело к увеличению мировых показателей смертности от ТБ в 2019–2020 годах [1].

Современные методы диагностики легочного ТБ основаны на исследовании мокроты. Однако сбор образцов затруднен у таких категорий пациентов, как дети, пожилые и ослабленные люди, лица, живущие с ВИЧ (ЛЖВ), и зачастую требует использования инвазивных методов забора материала [2]. Это привело к разработке альтернативных методик обнаружения биомаркеров хозяина и возбудителя в различных биологических образцах.

Исследования по определению протеомных, метаболомных и транскриптомных сиг-

натур обусловили быстрый рост числа новых биомаркеров ТБ за последнее десятилетие. В связи с этим ВОЗ предложила целевые показатели диагностической ценности биомаркеров для выявления ТБ: специфичность не менее 70 % и чувствительность не менее 90 % [3]. Основными биологическими материалами остаются кровь и сыворотка, но растет значимость и неинвазивных методов, таких как анализ мочи. Данный литературный обзор включает публикации исследований биомаркеров мочи для диагностики легочного ТБ и является начальным этапом научного проекта по выявлению биомаркеров ТБ в моче методом MALDI-TOF MS (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, матричная активированная лазерная десорбционно-ионизационная время-пролетная масс-спектрометрия).

Материалы и методы. В базах данных PubMed и Cochrane Library проводился поиск работ на английском языке, опубликованных с 1 января 2010 года по 31 декабря 2021 года, с использованием ключевых слов *tuberculosis +*

+ *urine + biomarkers*. Поскольку в 2019 году ВОЗ, на основании метаанализа данных, выпустила руководство по использованию липоарабиноманнанового теста бокового сдвига (LF-LAM-тест) для диагностики ТБ у ЛЖВ [4], публикации, посвященные изучению чувствительности, специфичности и совершенствованию метода обнаружения липоарабиноманна (ЛАМ) в моче, не были включены в обзор. Также не рассматривались работы, использующие биоматериал животных, исследования с немикобактериальными и другими легочными заболеваниями и внелегочным ТБ в качестве исхода, повторяющиеся публикации.

Результаты. Первоначальный поиск выявил 129 источников в базе PubMed и 17 в базе Cochrane Library. Из них были исключены публикации, посвященные изучению метода обнаружения ЛАМ в моче (45 и 4 соответственно). Из оставшихся 84 и 13 публикаций были исключены 49 и 12 статей согласно другим критериям включения/исключения и дубликаты. В результате отбора в литературный обзор вошли 36 публикаций (35 и 1 соответственно).

Трансренальная ДНК как диагностический маркер ТБ. В медицине внеклеточные фрагменты ДНК являются ценным неинвазивным биомаркером раковых мутаций, применяются в мониторинге трансплантации органов и пренатальном скрининге. Известно, что специфичная для микобактерий туберкулезного комплекса последовательность IS6110 также может проникать через почечный барьер при лизисе клетки и обнаруживаться в моче. Экстракция трансренальной ДНК (тр-ДНК) *Mycobacterium tuberculosis* впервые была показана в 2000 году, однако целевой поиск начался относительно недавно. Чувствительность и специфичность анализа тр-ДНК для диагностики ТБ в различных исследованиях варьируют от 29 до 100 % [5]. Причиной может быть недостаточная изученность преаналитического этапа пробоподготовки.

Установлено, что тип раствора для консервации и метод экстракции ДНК имеют решающее значение для выделения ДНК. Так, уровень

амплифицированной тр-ДНК *M. tuberculosis* в образцах мочи, консервированных этилендиаминтетрауксусным буфером, был значительно ниже, чем при консервировании реактивом Streck (США). Методы выделения тр-ДНК различаются по способности улавливать ее короткие фрагменты. Так, например, наборы Norgen (Biotek, Канада), QIAamp (Qiagen, Германия) и MagMAX (Applied Biosystems, США) обладают минимальной способностью извлекать фрагменты, а гибридационный захват и Q-Sepharose (GE Healthcare, США), напротив, показали высокий уровень экстракции ДНК патогена в моче [6].

Анализ тр-ДНК в когорте из 428 взрослых пациентов из Южной Африки с подозрением на ТБ легких показал чувствительность метода 42,9 % и специфичность 88,6 %. Среди ЛЖВ чувствительность и специфичность составили 45,2 и 89,0 % соответственно. Комбинация микроскопии мазка мокроты и тр-ДНК позволила увеличить чувствительность до 83,8 % и специфичность до 96,6 % [7]. Несмотря на низкую чувствительность, данный диагностический тест в сочетании с микроскопией мокроты может быть доступным методом выявления ТБ в ВИЧ-эндемичных регионах.

Для повышения чувствительности диагностики совершенствуется метод гибридационного захвата ДНК путем использования технологии магнитных шариков, которая снижает влияние ингибиторов мочи на полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и увеличивает уровень извлечения фрагментов до 40–50 % [8, 9].

Недавнее когортное исследование в Южной Африке представило высокочувствительный метод очистки, в котором используются гибридационные зонды, иммобилизованные на магнитных шариках, для захвата короткой тр-ДНК *M. tuberculosis*. Чувствительность и специфичность анализа в диагностике активного ТБ легких составили 83,7 и 100,0 % соответственно. Важно отметить, что чувствительность была незначительно выше для ВИЧ-инфицированных пациентов (88,2 %) по сравнению с ВИЧ-неинфицированными (73,3 %) и не зависела от

количества CD4-клеток крови. Тем не менее авторы подчеркивают, что для максимального извлечения и обнаружения тр-ДНК требуется дальнейшая разработка специальных протоколов [10, 11].

Тр-ДНК также стала объектом высокопроизводительного секвенирования генома *M. tuberculosis* из мочи людей с коинфекцией ТБ/ВИЧ. При сравнении с эталонным геномом штамма H37Rv микобактерии туберкулеза (МБТ) пять мишеней были отобраны для создания праймеров и зондов для ПЦР. Однако сравнительный анализ разработанных тестов по результатам NGS (next generation sequencing, секвенирование нового поколения) не выявил значительного повышения чувствительности и специфичности по сравнению с предыдущими эмпирически разработанными технологиями [12].

IP-10 как диагностический маркер ТБ. Многочисленные сообщения свидетельствуют о биомаркерной роли интерферон-гамма-индуцируемого протеина 10 (IP-10) в метаболических, сердечно-сосудистых, онкологических и инфекционных заболеваниях. По химической природе IP-10 представляет собой белок массой 10 кДа, индуцируемый гамма-интерфероном и секретируемый моноцитами, эндотелиальными клетками, жировой тканью, фибробластами и Т-лимфоцитами. Следовательно, ТБ, как Т-лимфоцит-опосредованное заболевание, может иметь корреляцию с продукцией IP-10 в моче [13].

В одном из исследований уровень IP-10 измеряли методом иммуноферментного анализа (ИФА) в образцах мочи и сыворотки, взятых у 23 больных активным ТБ и 21 здорового взрослого человека. Уровни IP-10 в моче значительно увеличивались через 2 месяца противотуберкулезной терапии и снижались к завершению лечения [14].

Наблюдательное исследование, проведенное в Уганде, продемонстрировало, что уровни IP-10 в моче также повышены у пациентов с активным ТБ, хотя разница была значимой только у ВИЧ-положительных пациентов, у которых

уровень IP-10 при этом обратно коррелировал с уровнем CD4-лимфоцитов в крови. Однако было показано отсутствие различий между уровнями IP-10 при активном ТБ и пневмонии. Эти данные свидетельствуют о том, что IP-10 может являться неспецифическим показателем воспаления [15].

Данные о неспецифичности IP-10 были подтверждены при изучении его уровня в моче и крови 128 детей разного ВИЧ-статуса и возраста. Уровни IP-10 оказались выше у детей с респираторными заболеваниями по сравнению с контрольной группой (здоровые взрослые) независимо от наличия ТБ [16, 17].

Другие диагностические биомаркеры ТБ. Субъединица 16S рибосомальной РНК (16S-рРНК) является одной из трех основных типов рРНК и составляет основу прокариотических рибосом. 16S-рРНК была выбрана в качестве потенциального диагностического маркера ТБ в моче, т. к. связана с рибосомальными белками *M. tuberculosis*. Обзор публикаций выявил только два исследования, обнаруживающие 16S-рРНК в моче при легочном и внелегочном ТБ. Методами секвенирования с универсальными праймерами установлена последовательность микобактериальной 16S-рРНК в моче у 70 % больных внелегочным ТБ, в то время как в группе лиц с ТБ легких положительный результат был получен лишь у 18 % [18].

Согласно современным представлениям о латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ), микобактериальная ДНК может обнаруживаться в клинических образцах без роста культуры и не обязательно свидетельствует о наличии активного заболевания. Однако идентификация комплементарной ДНК, построенной на основе праймера РНК, может подтверждать жизнеспособность бактерий. Исследование, проведенное в Испании, показало, что у пациентов с ТБ 16S-рРНК чаще всего определяется в бактериологически отрицательных легочных и внелегочных образцах, включая мочу. Эти данные могут послужить базой для создания теста на основе мочи, определяющего стадию (активную или латентную) туберкулезной инфекции [19].

Различные виды масс-спектрометрического анализа широко используются для выявления биомаркеров ТБ в моче. В прицельном исследовании биомаркеров с помощью HPLC-MS (high-performance liquid chromatography – mass spectrometry, высокоэффективная жидкостная хроматография – масс-спектрометрия) установлено, что уровни диацетилспермина, неоптерина, сиаловой кислоты и N-ацетилгексозамина в моче больных ТБ отличаются от данных пациентов с нетуберкулезными заболеваниями и здоровых людей [20].

В недавнем исследовании были обнаружены новые биомаркеры, позволяющие различать ЛТИ, активный ТБ и нетуберкулезные заболевания. Метод UPLC-MS (ultra-performance liquid chromatography – mass spectrometry, ультраэффективная жидкостная хроматография – масс-спектрометрия) с дальнейшим многофакторным статистическим анализом показал, что глутатион и гистамин могут быть потенциальными молекулярными маркерами активности туберкулезного процесса [21].

Метод LC-MS/MS (liquid chromatography – tandem mass spectrometry, жидкостная хроматография – тандемная масс-спектрометрия) использовался для протеомного анализа мочи у пациентов с ТБ. Показано, что комбинация из пяти белков (глутатионпероксидаза 3, нейротримин, рецептор полиовируса, семейство сигнальных молекул активации лимфоцитов 1 и гемицентин 2) имеет чувствительность 83 % при выявлении ТБ. Кроме того, комбинация любых трех белков из панели с пятью белками может эффективно дифференцировать ТБ от ЛТИ со специфичностью 92 % [22].

В некоторых исследованиях описана роль летучих органических соединений в диагностике ТБ. Например, при помощи GC-MS (gas chromatography – mass spectrometry, газовая хроматография – масс-спектрометрия) летучие органические соединения были обнаружены в выдыхаемом воздухе, сыворотке и моче пациентов с ТБ в отличие от здоровых людей.

Чувствительность и специфичность анализа достигали 90 % и зависели от ВИЧ-статуса обследуемых лиц [23, 24].

Помимо масс-спектрометрии для обнаружения биомаркеров использовался мультиплексный протеомный анализ мочи SOMAscan, который определил группу антигенов *M. tuberculosis* (85A, 85B, 85C, GroES, GroEL2, DnaK, CFP10, KAD, CFP2, RplL и TPX). Однако авторы исследования отмечают, что наблюдаемые различия в моче между пациентами с ТБ и контрольной группой имели ограниченную диагностическую ценность, что указывает на необходимость дальнейшей оценки SOMАмеров с использованием других платформ и типов образцов [25].

В двух исследованиях методом ИФА в образцах мочи были определены антитела к белкам *M. tuberculosis* (Rv1681 и Rv1859) у 44 % больных ТБ в сравнении с пациентами с инфекцией *Escherichia coli*, нетуберкулезными тропическими заболеваниями и здоровыми лицами [26, 27]. Данные результаты свидетельствуют о потенциальной дифференциально-диагностической ценности выявленных антигенов.

В крупном исследовании в Южной Африке при помощи технологии мультиплексного анализа Luminex, основанного на принципах ИФА и проточной цитофлуориметрии, была разработана четырехмаркерная биосигнатура (sIL6R, MMP-9, IL-2Ra, IFN- γ) для ВИЧ-инфицированных пациентов с ТБ, отличающая их от пациентов с другими респираторными заболеваниями. Данная система показала чувствительность 86 % и специфичность 95 %. У ВИЧ-отрицательных пациентов достоверные результаты продемонстрировала двухмаркерная биосигнатура (sIL6R и sIL-2Ra) с чувствительностью 54 % и специфичностью 80 % [28].

Предикторы эффективности лечения ТБ. Эффективность противотуберкулезного лечения определяется временем конверсии культуры из мокроты пациента. Тем не менее ряд биомаркеров может стать альтернативным под-

ходом к оценке эффективности терапии. Пилотное исследование метаболитических продуктов в моче с помощью метода GC-MS показало роль продуктов метаболизма тирозина-фенилаланина (норэпинефрин, 2,5-дигидроксibenзойная кислота, 4-гидроксibenзойная кислота, гидрохинон и 4-гидроксигиппуровая кислота) в диагностике ТБ и оценке ответа на его лечение [29]. Авторы работы выявили изменения метаболитического профиля на фоне терапии и его сходство у излеченных и здоровых участников.

В нескольких исследованиях было показано, что продукты метаболизма полиаминов можно рассматривать в качестве предикторов эффективности противотуберкулезного лечения. Например, уровень N1, N12-диацетилспермина (DiAcSpm) в моче, определенный методами LC-MS/MS и ИФА, значительно снижался уже через 14 дней стандартной терапии ТБ (рифампицином, изониазидом, пипразинамидом и этамбутолом) при успешном исходе лечения [30–32].

По результатам нецелевой масс-спектрометрии установлен значительно более высокий уровень человеческого пептида SLC1G в моче пациентов с активным ТБ по сравнению с лицами, контактировавшими с ними, и здоровыми людьми. Кроме того, снижение уровня SLC1G наблюдалось уже через неделю лечения у пациентов с успешным исходом по сравнению с больными с неэффективным исходом [33].

Все описанные биомаркеры эффективности лечения ТБ коррелировали с бактериальной нагрузкой в образцах мокроты и могут применяться для раннего прогнозирования ответа на лечение, однако нуждаются в дополнительных исследованиях.

При изучении метаболома хозяина после фазы интенсивного лечения в образцах мочи 23 пациентов с ТБ были выявлены биомаркеры снижения оксидативного стресса, изменения ряда ферментов в ответ на лекарственные средства и динамика продукции инсулина в организме [34].

Одно из исследований, проведенное с участием пациентов с подтвержденным легочным ТБ, показало, что 12 молекулярных особенностей малых молекул, идентифицированных в моче с помощью LC-MS (liquid chromatography – mass spectrometry, жидкостная хроматография – масс-спектрометрия), можно использовать в качестве показателя раннего ответа на стандартный режим лечения [35].

Анализ органических кислот в моче пациентов с ТБ из Южной Африки, проведенный методом GC×GC-TOFMS (comprehensive two-dimensional gas chromatography – time-of-flight mass spectrometry, комплексная двухмерная газовая хроматография – времяпролетная масс-спектрометрия), показал наилучшую прогностическую способность двух кислот (3,5-дигидроксibenзойной и 3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-пропионовой): в группе с неуспешным исходом лечения были определены их повышенные уровни еще до начала лечения [36].

При оценке метаболитического предиктора эффективности противотуберкулезной терапии необходимо учитывать роль факторов, способных изменить метаболитическую активность хозяина и повлиять на исход лечения (ВИЧ, сахарный диабет, пищевые привычки, употребление алкоголя, изменение функции печени и почек). Большинство исследований, описанных выше, обычно не содержат анализ данных факторов и оценку случаев с множественной лекарственной устойчивостью.

Обсуждение. Цель настоящего обзора состояла в том, чтобы обобщить результаты исследований диагностических биомаркеров мочи для выявления ТБ. Были проанализированы публикации, описывающие более 30 различных биомаркеров, потенциально значимых для диагностики ТБ и оценки эффективности его лечения (см. таблицу).

Рассмотренные исследования имели гетерогенные дизайн и методологию, и многие из них не включали анализ чувствительности и специфичности биомаркера и сравнение с «золотым стандартом» диагностики ТБ (бактери-

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЙ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ 2010–2021 годов,
ОПИСЫВАЮЩИХ ДИАГНОСТИЧЕСКУЮ ЦЕННОСТЬ БИОМАРКЕРОВ ТБ В МОЧЕ
BRIEF DESCRIPTION OF ENGLISH-LANGUAGE STUDIES ON THE DIAGNOSTIC VALUE
OF TB BIOMARKERS IN URINE PUBLISHED BETWEEN 2010 AND 2021

Исследование (год, место)	Биомаркер мочи (метод обнаружения)	Выборка и группы сравнения	Методы статистического анализа	Методы сравнения	Диагностическая ценность биомаркера и метода, <i>M</i> (95% ДИ)
Petrone L. et al. [16] (2015, Уганда)	IP-10 (ELISA (ИФА))	111 детей с под- зрением на активный ТБ, 33 здоровых взрослых, 79 детей с другими респиратор- ными заболеваниями в качестве контроля	Хи-квадрат, крите- рий Краскела–Уол- лиса, <i>U</i> -критерий Манна–Уитни, ROC-анализ, коэф- фициент корреля- ции Спирмена	Коммерческие тесты QFT-IT и кожная проба с туберкулином	Чувствительность 52,6 (28,9–75,6) %; специ- фичность 93,9 (79,8– 99,3) %
Das M.K. et al. [29] (2015, Индия)	Продукты метаболизма тирозина и фенилалани- на (GC-MS)	21 пациент с актив- ным ТБ и 21 пациент без ТБ, 11 здоровых людей (контроль)	Метод частичной регрессии наимень- ших квадратов	Анализ мокро- ты методом Хрест МТВ/RIF	AUC = 0,85 (0,72–0,96)
Luies L. et al. [36] (2017, Южная Африка)	3,5-дигидроксибензой- ная и 3-(4-гидрокси- 3-метоксифенил)- пропионовая кислоты (GC×GC-TOFMS)	31 пациент с ТБ; 21 с благоприятным исхо- дом лечения, 10 с без- успешным лечением	<i>U</i> -критерий Манна– Уитни, ROC-анализ	Микроскопия мазка мокроты, бактериологи- ческое исследо- вание мокроты, типирование штаммов	AUC = 0,94 (0,84–1,00)
Patel K. et al. [7] (2018, Южная Африка)	Тр-ДНК (ПЦР)	428 взрослых с подо- зрением на легочный ТБ	Метод Клоппера– Пирсона	Бактериологи- ческое исследо- вание мокроты (Vastec MGIT)	Чувствительность 42,9 (35,4–50,5) %; специ- фичность 88,6 (83,9– 92,4) %
Isa F. et al. [20] (2018, Гаити)	Диацетилспермин, неоптерин, сиа- ловая кислота и N-ацетилгексозамин (HPLC-MS)	Основная когорта: 102 пациента с ТБ и 102 участника без ТБ. Валидационная ко- горта: 50 пациентов с ТБ и 50 пациентов с другими легочными заболеваниями	ROC-анализ	Микроскопия мазка и/или бактериологи- ческое исследо- вание мокроты	Чувствительность и специфичность бо- лее 95 % в основной когорте и более 82 % в валидационной когорте

Окончание табл.

Исследование (год, место)	Биомаркер мочи (метод обнаружения)	Выборка и группы сравнения	Методы статистического анализа	Методы сравнения	Диагностическая ценность биомаркера и метода, M (95% ДИ)
Xia Q. et al. [31] (2019, африканские страны, Гаити)	DiAcSprm (LC-MS, ELISA)	34 пациента с ТБ, успешно пролеченных препаратами первой линии (HRZE) 1 год, 35 пациентов с ТБ, получивших альтернативное лечение (14 дней)	T-критерий Стьюдента, ROC-анализ	Микроскопия мазка мокроты	AUC = 85,76 (72,05–99,48) % для LC-MS-анализа; AUC = 83,82 (70,01–97,64) % для ELISA
Egbo O.A. et al. [28] (2020, Южная Африка)	Биосигнатура: sIL-6R, MMP-9, IL-2Ra, IFN-γ (мультиплексный анализ Luminex (ИФА и точная цитофлуориметрия))	34 пациента с ТБ, 117 пациентов с другими респираторными заболеваниями	U-критерий Манна-Уитни, ROC-анализ, индекс Юдена	Микроскопия мазка и бактериологическое исследование мокроты, рентгенография органов грудной клетки	Чувствительность и специфичность: 85,7 (42,1–99,6) % и 94,7 (74,0–99,9) % у ВИЧ-инфицированных пациентов; 53,9 (33,4–73,4) % и 79,6 (70,3–87,1) % у ВИЧ-отрицательных пациентов
Oreskovic A. et al. [10] (2021, Южная Африка)	Тр-ДНК (NGS с использованием очистки, на основе специфичной последовательности)	49 пациентов с ТБ, 24 пациента без ТБ	Метод Багисты-Пайка, точный критерий Фишера, U-критерий Манна-Уитни, коэффициент корреляции Спирмена	Анализ мокроты методом Хрэт МТВ/RIF	Чувствительность 83,7 (71,0–91,5) %; специфичность 100 (86,2–100) %
Deng J. et al. [21] (2021, Китай)	Глутатион, гистамин (UPLC-MS, ELISA)	30 пациентов с активным ТБ, 30 пациентов с ЛТИ и 30 пациентов без ТБ	ROC-анализ	Микроскопия мазка или бактериологическое исследование мокроты, тест-системы QFT или кожный тест с туберкулином	AUC = 0,763; 0,982; 0,880 для глутатиона в каждой группе пациентов; AUC = 0,926; 0,998; 0,884 для гистамина соответственно
Liu L. et al. [22] (2021, Китай)	Комбинация любых трех белков из панели (глутатионпероксидаза 3, нейротримин, рецептор полиовируса, семейство сигнальных молекул активации лимфоцитов 1, гемипентин 2) (LC-MS/MS)	52 пациента с ТБ, 52 здоровых контроля и 52 пациента с ЛТИ	ROC-анализ	Микроскопия мазка или бактериологическое исследование мокроты	Чувствительность: 82,7 % при различении пациентов с ТБ и здоровых контроля; 92,3 % при различении пациентов с ТБ и ЛТИ (p < 0,05)

ологический метод с использованием жидкой культуры MGIT 960 и/или твердых культур либо комбинированный клинико-микробиологический стандарт). Неоднородность подходов и вариантов анализа затрудняли метаанализ данных. Для внедрения методов на практике необходимо проведение большего количества валидационных исследований.

Чувствительность и специфичность обнаружения тр-ДНК *M. tuberculosis* варьировали от 29 до 79 % и от 67 до 100 % соответственно и существенно зависели от методики выделения ДНК и ВИЧ-статуса пациента по данным исследований. IP-10 с чувствительностью 53 % и специфичностью 66 % оказался более полезен как неспецифический маркер воспаления. Четырехмаркерная белковая биосигнатура (sIL6R, MMP-9, IL-2Ra, IFN- γ) для диагностики активного ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов и двухмаркерная биосигнатура (sIL6R и sIL-2Ra) у ВИЧ-отрицательных пациентов показали чувствительность 85,7 и 53,9 %, а специфичность 94,7 и 79,6 % соответственно. Диагностическая чувствительность и специфичность свыше 82–95 % были установлены для

диацетилспермина, неоптерина, сиаловой кислоты и N-ацетилгексозамина в моче.

Поиск показал малое количество биомаркеров, которые могли бы служить предикторами клинического исхода или раннего ответа на лечение ТБ. Описанные биомаркеры не использовались для оценки эффективности лечения ТБ с множественной лекарственной устойчивостью.

Таким образом, биомаркеры ТБ в моче являются потенциально полезными для диагностики легочного ТБ и контроля эффективности противотуберкулезного лечения, обладая рядом преимуществ по сравнению с традиционными методами диагностики ТБ. Совершенствование уже существующих, разработка и внедрение новых методов диагностики способствуют снижению бремени и ликвидации ТБ.

Финансирование. Исследование поддержано грантом Министерства образования и науки Российской Федерации (уникальный идентификатор проекта RFMEFI61019X0020, соглашение № 075-15-2019-006) в рамках программы Европейского союза Horizon 2020 (грантовое соглашение № 825673).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Global Tuberculosis Report 2021 / World Health Organization. Geneva, 2021. 57 p.
2. Drobniowski F., Nikolayevskyy V., Maxeiner H., Balabanova Y., Casali N., Kontsevaya I., Ignatyeva O. Rapid Diagnostics of Tuberculosis and Drug Resistance in the Industrialized World: Clinical and Public Health Benefits and Barriers to Implementation // BMC Med. 2013. Vol. 11. Art. № 190. DOI: [10.1186/1741-7015-11-190](https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-190)
3. High Priority Target Product Profiles for New Tuberculosis Diagnostics: Report of a Consensus Meeting / World Health Organization. Geneva, 28–29 April 2014. 96 p. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/135617> (дата обращения: 06.04.2022).
4. Lateral Flow Urine Lipoarabinomannan Assay (LF-LAM) for the Diagnosis of Active Tuberculosis in People Living with HIV. Policy Update 2019 / World Health Organization. Geneva, 2019. 44 p.
5. Fernández-Carballo B.L., Broger T., Wyss R., Banaei N., Denking C.M. Toward the Development of a Circulating Free DNA-Based *in vitro* Diagnostic Test for Infectious Diseases: A Review of Evidence for Tuberculosis // J. Clin. Microbiol. 2019. Vol. 57, № 4. Art. № e01234-18. DOI: [10.1128/JCM.01234-18](https://doi.org/10.1128/JCM.01234-18)
6. Oreskovic A., Brault N.D., Panpradist N., Lai J.J., Lutz B.R. Analytical Comparison of Methods for Extraction of Short Cell-Free DNA from Urine // J. Mol. Diagn. 2019. Vol. 21, № 6. P. 1067–1078. DOI: [10.1016/j.jmoldx.2019.07.002](https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2019.07.002)
7. Patel K., Nagel M., Wesolowski M., Dees S., Rivera-Milla E., Geldmacher C., Dheda K., Hoelscher M., Labugger I. Evaluation of a Urine-Based Rapid Molecular Diagnostic Test with Potential to Be Used at Point-of-Care for Pulmonary Tuberculosis: Cape Town Cohort // J. Mol. Diagn. 2018. Vol. 20, № 2. P. 215–224. DOI: [10.1016/j.jmoldx.2017.11.005](https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2017.11.005)

8. Bordelon H., Russ P.K., Wright D.W., Haselton F.R. A Magnetic Bead-Based Method for Concentrating DNA from Human Urine for Downstream Detection // PLoS One. 2013. Vol. 8, № 7. Art. № e68369. DOI: [10.1371/journal.pone.0068369](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068369)
9. Bordelon H., Ricks K.M., Pask M.E., Russ P.K., Solinas F., Baglia M.L., Short P.A., Nel A., Blackburn J., Dheda K., Zamudio C., Cáceres T., Wright D.W., Haselton F.R., Pettit A.C. Design and Use of Mouse Control DNA for DNA Biomarker Extraction and PCR Detection from Urine: Application for Transrenal *Mycobacterium tuberculosis* DNA Detection // J. Microbiol. Methods. 2017. Vol. 136. P. 65–70. DOI: [10.1016/j.mimet.2017.02.010](https://doi.org/10.1016/j.mimet.2017.02.010)
10. Oreskovic A., Panpradist N., Marangu D., Ngwane M.W., Magcaba Z.P., Ngcobo S., Ngcobo Z., Horne D.J., Wilson D.P.K., Shapiro A.E., Drain P.K., Lutz B.R. Diagnosing Pulmonary Tuberculosis by Using Sequence-Specific Purification of Urine Cell-Free DNA // J. Clin. Microbiol. 2021. Vol. 59, № 8. Art. № e0007421. DOI: [10.1128/JCM.00074-21](https://doi.org/10.1128/JCM.00074-21)
11. Oreskovic A., Waalkes A., Holmes E.A., Rosenthal C.A., Wilson D.P.K., Shapiro A.E., Drain P.K., Lutz B.R., Salipante S.J. Characterizing the Molecular Composition and Diagnostic Potential of *Mycobacterium tuberculosis* Urinary Cell-Free DNA Using Next-Generation Sequencing // Int. J. Infect. Dis. 2021. Vol. 112. P. 330–337. DOI: [10.1016/j.ijid.2021.09.042](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.042)
12. Sinkov V.V., Ogarkov O.B., Plotnikov A.O., Gogoleva N.E., Zhdanova S.N., Pervanchuk V.L., Belkova N.L., Koshcheev M.E., Thomas T.A., Liu J., Zorkaltseva E.Y., Heysell S.K. Metagenomic Analysis of Mycobacterial Transrenal DNA in Patients with HIV and Tuberculosis Coinfection // Infect. Genet. Evol. 2020. Vol. 77. Art. № 104057. DOI: [10.1016/j.meegid.2019.104057](https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.104057)
13. Hayney M.S., Henriquez K.M., Barnet J.H., Ewers T., Champion H.M., Flannery S., Barrett B. Serum IFN- γ -Induced Protein 10 (IP-10) as a Biomarker for Severity of Acute Respiratory Infection in Healthy Adults // J. Clin. Virol. 2017. Vol. 90. P. 32–37. DOI: [10.1016/j.jcv.2017.03.003](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.03.003)
14. Kim S.Y., Kim J., Kim D.R., Kang Y.A., Bong S., Lee J., Kim S., Lee N.S., Sim B., Cho S.N., Kim Y.S., Lee H. Urine IP-10 as a Biomarker of Therapeutic Response in Patients with Active Pulmonary Tuberculosis // BMC Infect. Dis. 2018. Vol. 18, № 1. Art. № 240. DOI: [10.1186/s12879-018-3144-3](https://doi.org/10.1186/s12879-018-3144-3)
15. Petrone L., Cannas A., Vanini V., Cuzzi G., Aloï F., Nsubuga M., Sserunkuma J., Nazziwa R.A., Jugheli L., Lukindo T., Girardi E., Antinori A., Pucci L., Reither K., Goletti D. Blood and Urine Inducible Protein 10 as Potential Markers of Disease Activity // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2016. Vol. 20, № 11. P. 1554–1561. DOI: [10.5588/ijtld.16.0342](https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0342)
16. Petrone L., Cannas A., Aloï F., Nsubuga M., Sserunkuma J., Nazziwa R.A., Jugheli L., Lukindo T., Girardi E., Reither K., Goletti D. Blood or Urine IP-10 Can Not Discriminate Between Active Tuberculosis and Respiratory Diseases Different from Tuberculosis in Children // Biomed. Res. Int. 2015. Vol. 2015. Art. № 589471. DOI: [10.1155/2015/589471](https://doi.org/10.1155/2015/589471)
17. Cannas A., Calvo L., Chiacchio T., Cuzzi G., Vanini V., Lauria F.N., Pucci L., Girardi E., Goletti D. IP-10 Detection in Urine Is Associated with Lung Diseases // BMC Infect. Dis. 2010. Vol. 10. Art. № 333. DOI: [10.1186/1471-2334-10-333](https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-333)
18. Fortún J., Martín-Dávila P., Gómez-Mampaso E., González-García A., Barbolla I., Gómez-García I., Wikman P., Ortíz J., Navas E., Cuartero C., Gijón D., Moreno S. Extra-Pulmonary Tuberculosis: Differential Aspects and Role of 16S-rRNA in Urine // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2014. Vol. 18, № 4. P. 478–485. DOI: [10.5588/ijtld.13.0555](https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0555)
19. Cubero N., Esteban J., Palenque E., Rosell A., Garcia M.J. Evaluation of the Detection of *Mycobacterium tuberculosis* with Metabolic Activity in Culture-Negative Human Clinical Samples // Clin. Microbiol. Infect. 2013. Vol. 19, № 3. P. 273–278. DOI: [10.1111/j.1469-0691.2012.03779.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03779.x)
20. Isa F., Collins S., Lee M.H., Decome D., Dorvil N., Joseph P., Smith L., Salerno S., Wells M.T., Fischer S., Bean J.M., Pape J.W., Johnson W.D., Fitzgerald D.W., Rhee K.Y. Mass Spectrometric Identification of Urinary Biomarkers of Pulmonary Tuberculosis // EBioMedicine. 2018. Vol. 31. P. 157–165. DOI: [10.1016/j.ebiom.2018.04.014](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.04.014)
21. Deng J., Liu L., Yang Q., Wei C., Zhang H., Xin H., Pan S., Liu Z., Wang D., Liu B., Gao L., Liu R., Pang Y., Chen X., Zheng J., Jin Q. Urinary Metabolomic Analysis to Identify Potential Markers for the Diagnosis of Tuberculosis and Latent Tuberculosis // Arch. Biochem. Biophys. 2021. Vol. 704. Art. № 108876. DOI: [10.1016/j.abb.2021.108876](https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.108876)

22. Liu L., Deng J., Yang Q., Wei C., Liu B., Zhang H., Xin H., Pan S., Liu Z., Wang D., Pang Y., Chen X., Gao L., Zheng J., Liu R., Jin Q. Urinary Proteomic Analysis to Identify a Potential Protein Biomarker Panel for the Diagnosis of Tuberculosis // IUBMB Life. 2021. Vol. 73, № 8. P. 1073–1083. DOI: [10.1002/iub.2509](https://doi.org/10.1002/iub.2509)
23. Dang N.A., Janssen H.-G., Kolk A.H. Rapid Diagnosis of TB Using GC-MS and Chemometrics // Bioanalysis. 2013. Vol. 5, № 24. P. 3079–3097. DOI: [10.4155/bio.13.288](https://doi.org/10.4155/bio.13.288)
24. Sandlund J., Lim S., Queraltó N., Huang R., Yun J., Taba B., Song R., Otero R., Ouma G., Sitati R., Murithi W., Cain K.P., Banaei N. Development of Colorimetric Sensor Array for Diagnosis of Tuberculosis Through Detection of Urinary Volatile Organic Compounds // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2018. Vol. 92, № 4. P. 299–304. DOI: [10.1016/j.diagmicrobio.2018.06.014](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.06.014)
25. Russell T.M., Green L.S., Rice T., Kruh-Garcia N.A., Dobos K., De Groot M.A., Hraha T., Sterling D.G., Janjic N., Ochsner U.A. Potential of High-Affinity, Slow Off-Rate Modified Aptamer Reagents for *Mycobacterium tuberculosis* Proteins as Tools for Infection Models and Diagnostic Applications // J. Clin. Microbiol. 2017. Vol. 55, № 10. P. 3072–3088. DOI: [10.1128/JCM.00469-17](https://doi.org/10.1128/JCM.00469-17)
26. Pollock N.R., Macovei L., Kanunfre K., Dhiman R., Restrepo B.I., Zarate I., Pino P.A., Mora-Guzman F., Fujiwara R.T., Michel G., Kashino S.S., Campos-Neto A. Validation of *Mycobacterium tuberculosis* Rv1681 Protein as a Diagnostic Marker of Active Pulmonary Tuberculosis // J. Clin. Microbiol. 2013. Vol. 51, № 5. P. 1367–1373. DOI: [10.1128/JCM.03192-12](https://doi.org/10.1128/JCM.03192-12)
27. Kim S.H., Lee N.-E., Lee J.S., Shin J.H., Lee J.Y., Ko J.-H., Chang C.L., Kim Y.-S. Identification of Mycobacterial Antigens in Human Urine by Use of Immunoglobulin G Isolated from Sera of Patients with Active Pulmonary Tuberculosis // J. Clin. Microbiol. 2016. Vol. 54, № 6. P. 1631–1637. DOI: [10.1128/JCM.00236-16](https://doi.org/10.1128/JCM.00236-16)
28. Eribo O.A., Leqheka M.S., Malherbe S.T., McAnda S., Stanley K., van der Spuy G.D., Walzl G., Chegou N.N. Host Urine Immunological Biomarkers as Potential Candidates for the Diagnosis of Tuberculosis // Int. J. Infect. Dis. 2020. Vol. 99. P. 473–481. DOI: [10.1016/j.ijid.2020.08.019](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.019)
29. Das M.K., Bishwal S.C., Das A., Dabral D., Badireddy V.K., Pandit B., Varghese G.M., Nanda R.K. Deregulated Tyrosine-Phenylalanine Metabolism in Pulmonary Tuberculosis Patients // J. Proteome Res. 2015. Vol. 14, № 4. P. 1947–1956. DOI: [10.1021/acs.jproteome.5b00016](https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.5b00016)
30. Fitzgerald B.L., Mahapatra S., Farmer D.K., McNeil M.R., Casero R.A. Jr., Belisle J.T. Elucidating the Structure of *N*¹-Acetylisoptureanine: A Novel Polyamine Catabolite in Human Urine // ACS Omega. 2017. Vol. 2, № 7. P. 3921–3930. DOI: [10.1021/acsomega.7b00872](https://doi.org/10.1021/acsomega.7b00872)
31. Xia Q., Lee M.H., Rhee K., Isa F. 1886. *N*¹, *N*¹²-Diacetylspermine as Potential Urinary Biomarker to Monitor Treatment Response and Bacterial Load in Pulmonary Tuberculosis // Open Forum Infect. Dis. 2019. Vol. 6, suppl. 2. Art. № S53. DOI: [10.1093/ofid/ofz359.116](https://doi.org/10.1093/ofid/ofz359.116)
32. Xia Q., Lee M.H., Walsh K.F., McAulay K., Bean J.M., Fitzgerald D.W., Dupnik K.M., Johnson W.D., Pape J.W., Rhee K.Y., Isa F. Urinary Biomarkers of Mycobacterial Load and Treatment Response in Pulmonary Tuberculosis // JCI Insight. 2020. Vol. 5, № 18. Art. № e136301. DOI: [10.1172/jci.insight.136301](https://doi.org/10.1172/jci.insight.136301)
33. Fitzgerald B.L., Islam M.N., Graham B., Mahapatra S., Webb K., Boom W.H., Malherbe S.T., Joloba M.L., Johnson J.L., Winter J., Walzl G., Belisle J.T. Correction to “Elucidation of a Novel Human Urine Metabolite as a Seryl-Leucine Glycopeptide and as a Biomarker of Effective Anti-Tuberculosis Therapy” // ACS Infect. Dis. 2019. Vol. 5, № 6. P. 1042–1043. DOI: [10.1021/acsinfectdis.9b00068](https://doi.org/10.1021/acsinfectdis.9b00068)
34. Combrink M., du Preez I., Ronacher K., Walzl G., Loots D.T. Time-Dependent Changes in Urinary Metabolome Before and After Intensive Phase Tuberculosis Therapy: A Pharmacometabolomics Study // OMICS. 2019. Vol. 23, № 11. P. 560–572. DOI: [10.1089/omi.2019.0140](https://doi.org/10.1089/omi.2019.0140)
35. Mahapatra S., Hess A.M., Johnson J.L., Eisenach K.D., DeGroot M.A., Gitta P., Joloba M.L., Kaplan G., Walzl G., Boom W.H., Belisle J.T. A Metabolic Biosignature of Early Response to Anti-Tuberculosis Treatment // BMC Infect. Dis. 2014. Vol. 14. Art. № 53. DOI: [10.1186/1471-2334-14-53](https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-53)
36. Luies L., van Reenen M., Ronacher K., Walzl G., Loots D.T. Predicting Tuberculosis Treatment Outcome Using Metabolomics // Biomark. Med. 2017. Vol. 11, № 12. P. 1057–1067. DOI: [10.2217/bmm-2017-0133](https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0133)

References

1. *Global Tuberculosis Report 2021*. World Health Organization. Geneva, 2021. 57 p.
2. Drobniowski F., Nikolayevskyy V., Maxeiner H., Balabanova Y., Casali N., Kontsevaya I., Ignatyeva O. Rapid Diagnostics of Tuberculosis and Drug Resistance in the Industrialized World: Clinical and Public Health Benefits and Barriers to Implementation. *BMC Med.*, 2013, vol. 11. Art. no. 190. DOI: [10.1186/1741-7015-11-190](https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-190)
3. *High Priority Target Product Profiles for New Tuberculosis Diagnostics: Report of a Consensus Meeting*. World Health Organization. Geneva, 28–29 April 2014. 96 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/135617> (accessed: 6 April 2022).
4. *Lateral Flow Urine Lipoarabinomannan Assay (LF-LAM) for the Diagnosis of Active Tuberculosis in People Living with HIV. Policy Update 2019*. World Health Organization. Geneva, 2019. 44 p.
5. Fernández-Carballo B.L., Broger T., Wyss R., Banaei N., Denking C.M. Toward the Development of a Circulating Free DNA-Based *in vitro* Diagnostic Test for Infectious Diseases: A Review of Evidence for Tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.*, 2019, vol. 57, no. 4. Art. no. e01234-18. DOI: [10.1128/JCM.01234-18](https://doi.org/10.1128/JCM.01234-18)
6. Oreskovic A., Brault N.D., Panpradist N., Lai J.J., Lutz B.R. Analytical Comparison of Methods for Extraction of Short Cell-Free DNA from Urine. *J. Mol. Diagn.*, 2019, vol. 21, no. 6, pp. 1067–1078. DOI: [10.1016/j.jmoldx.2019.07.002](https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2019.07.002)
7. Patel K., Nagel M., Wesolowski M., Dees S., Rivera-Milla E., Geldmacher C., Dheda K., Hoelscher M., Labugger I. Evaluation of a Urine-Based Rapid Molecular Diagnostic Test with Potential to Be Used at Point-of-Care for Pulmonary Tuberculosis: Cape Town Cohort. *J. Mol. Diagn.*, 2018, vol. 20, no. 2, pp. 215–224. DOI: [10.1016/j.jmoldx.2017.11.005](https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2017.11.005)
8. Bordelon H., Russ P.K., Wright D.W., Haselton F.R. A Magnetic Bead-Based Method for Concentrating DNA from Human Urine for Downstream Detection. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 7. Art. no. e68369. DOI: [10.1371/journal.pone.0068369](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068369)
9. Bordelon H., Ricks K.M., Pask M.E., Russ P.K., Solinas F., Baglia M.L., Short P.A., Nel A., Blackburn J., Dheda K., Zamudio C., Cáceres T., Wright D.W., Haselton F.R., Pettit A.C. Design and Use of Mouse Control DNA for DNA Biomarker Extraction and PCR Detection from Urine: Application for Transrenal *Mycobacterium tuberculosis* DNA Detection. *J. Microbiol. Methods*, 2017, vol. 136, pp. 65–70. DOI: [10.1016/j.mimet.2017.02.010](https://doi.org/10.1016/j.mimet.2017.02.010)
10. Oreskovic A., Panpradist N., Marangu D., Ngwane M.W., Magcaba Z.P., Ngcobo S., Ngcobo Z., Horne D.J., Wilson D.P.K., Shapiro A.E., Drain P.K., Lutz B.R. Diagnosing Pulmonary Tuberculosis by Using Sequence-Specific Purification of Urine Cell-Free DNA. *J. Clin. Microbiol.*, 2021, vol. 59, no. 8. Art. no. e0007421. DOI: [10.1128/JCM.00074-21](https://doi.org/10.1128/JCM.00074-21)
11. Oreskovic A., Waalkes A., Holmes E.A., Rosenthal C.A., Wilson D.P.K., Shapiro A.E., Drain P.K., Lutz B.R., Salipante S.J. Characterizing the Molecular Composition and Diagnostic Potential of *Mycobacterium tuberculosis* Urinary Cell-Free DNA Using Next-Generation Sequencing. *Int. J. Infect. Dis.*, 2021, vol. 112, pp. 330–337. DOI: [10.1016/j.ijid.2021.09.042](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.042)
12. Sinkov V.V., Ogarkov O.B., Plotnikov A.O., Gogoleva N.E., Zhdanova S.N., Pervanchuk V.L., Belkova N.L., Koshcheev M.E., Thomas T.A., Liu J., Zorkaltseva E.Y., Heysell S.K. Metagenomic Analysis of Mycobacterial Transrenal DNA in Patients with HIV and Tuberculosis Coinfection. *Infect. Genet. Evol.*, 2020, vol. 77. Art. no. 104057. DOI: [10.1016/j.meegid.2019.104057](https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.104057)
13. Hayney M.S., Henriquez K.M., Barnet J.H., Ewers T., Champion H.M., Flannery S., Barrett B. Serum IFN- γ -Induced Protein 10 (IP-10) as a Biomarker for Severity of Acute Respiratory Infection in Healthy Adults. *J. Clin. Virol.*, 2017, vol. 90, pp. 32–37. DOI: [10.1016/j.jcv.2017.03.003](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.03.003)
14. Kim S.Y., Kim J., Kim D.R., Kang Y.A., Bong S., Lee J., Kim S., Lee N.S., Sim B., Cho S.N., Kim Y.S., Lee H. Urine IP-10 as a Biomarker of Therapeutic Response in Patients with Active Pulmonary Tuberculosis. *BMC Infect. Dis.*, 2018, vol. 18, no. 1. Art. no. 240. DOI: [10.1186/s12879-018-3144-3](https://doi.org/10.1186/s12879-018-3144-3)
15. Petrone L., Cannas A., Vanini V., Cuzzi G., Aloï F., Nsubuga M., Sserunkuma J., Nazziwa R.A., Jugheli L., Lukindo T., Girardi E., Antinori A., Pucci L., Reither K., Goletti D. Blood and Urine Inducible Protein 10 as Potential Markers of Disease Activity. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2016, vol. 20, no. 11, pp. 1554–1561. DOI: [10.5588/ijtld.16.0342](https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0342)

16. Petrone L., Cannas A., Aloï F., Nsubuga M., Sserumkuma J., Nazziwa R.A., Jugheli L., Lukindo T., Girardi E., Reither K., Goletti D. Blood or Urine IP-10 Can Not Discriminate Between Active Tuberculosis and Respiratory Diseases Different from Tuberculosis in Children. *Biomed. Res. Int.*, 2015, vol. 2015. Art. no. 589471. DOI: [10.1155/2015/589471](https://doi.org/10.1155/2015/589471)
17. Cannas A., Calvo L., Chiacchio T., Cuzzi G., Vanini V., Lauria F.N., Pucci L., Girardi E., Goletti D. IP-10 Detection in Urine Is Associated with Lung Diseases. *BMC Infect. Dis.*, 2010, vol. 10. Art. no. 333. DOI: [10.1186/1471-2334-10-333](https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-333)
18. Fortún J., Martín-Dávila P., Gómez-Mampaso E., González-García A., Barbolla I., Gómez-García I., Wikman P., Ortíz J., Navas E., Cuartero C., Gijón D., Moreno S. Extra-Pulmonary Tuberculosis: Differential Aspects and Role of 16S-rRNA in Urine. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, no. 4, pp. 478–485. DOI: [10.5588/ijtld.13.0555](https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0555)
19. Cubero N., Esteban J., Palenque E., Rosell A., Garcia M.J. Evaluation of the Detection of *Mycobacterium tuberculosis* with Metabolic Activity in Culture-Negative Human Clinical Samples. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2013, vol. 19, no. 3, pp. 273–278. DOI: [10.1111/j.1469-0691.2012.03779.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03779.x)
20. Isa F., Collins S., Lee M.H., Decome D., Dorvil N., Joseph P., Smith L., Salerno S., Wells M.T., Fischer S., Bean J.M., Pape J.W., Johnson W.D., Fitzgerald D.W., Rhee K.Y. Mass Spectrometric Identification of Urinary Biomarkers of Pulmonary Tuberculosis. *EBioMedicine*, 2018, vol. 31, pp. 157–165. DOI: [10.1016/j.ebiom.2018.04.014](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.04.014)
21. Deng J., Liu L., Yang Q., Wei C., Zhang H., Xin H., Pan S., Liu Z., Wang D., Liu B., Gao L., Liu R., Pang Y., Chen X., Zheng J., Jin Q. Urinary Metabolomic Analysis to Identify Potential Markers for the Diagnosis of Tuberculosis and Latent Tuberculosis. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2021, vol. 704. Art. no. 108876. DOI: [10.1016/j.abb.2021.108876](https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.108876)
22. Liu L., Deng J., Yang Q., Wei C., Liu B., Zhang H., Xin H., Pan S., Liu Z., Wang D., Pang Y., Chen X., Gao L., Zheng J., Liu R., Jin Q. Urinary Proteomic Analysis to Identify a Potential Protein Biomarker Panel for the Diagnosis of Tuberculosis. *IUBMB Life*, 2021, vol. 73, no. 8, pp. 1073–1083. DOI: [10.1002/iub.2509](https://doi.org/10.1002/iub.2509)
23. Dang N.A., Janssen H.-G., Kolk A.H. Rapid Diagnosis of TB Using GC-MS and Chemometrics. *Bioanalysis*, 2013, vol. 5, no. 24, pp. 3079–3097. DOI: [10.4155/bio.13.288](https://doi.org/10.4155/bio.13.288)
24. Sandlund J., Lim S., Queralto N., Huang R., Yun J., Taba B., Song R., Odero R., Ouma G., Sitati R., Murithi W., Cain K.P., Banaei N. Development of Colorimetric Sensor Array for Diagnosis of Tuberculosis Through Detection of Urinary Volatile Organic Compounds. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2018, vol. 92, no. 4, pp. 299–304. DOI: [10.1016/j.diagmicrobio.2018.06.014](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.06.014)
25. Russell T.M., Green L.S., Rice T., Kruh-Garcia N.A., Dobos K., De Groote M.A., Hraha T., Sterling D.G., Janjic N., Ochsner U.A. Potential of High-Affinity, Slow Off-Rate Modified Aptamer Reagents for *Mycobacterium tuberculosis* Proteins as Tools for Infection Models and Diagnostic Applications. *J. Clin. Microbiol.*, 2017, vol. 55, no. 10, pp. 3072–3088. DOI: [10.1128/JCM.00469-17](https://doi.org/10.1128/JCM.00469-17)
26. Pollock N.R., Macovei L., Kanunfre K., Dhiman R., Restrepo B.I., Zarate I., Pino P.A., Mora-Guzman F., Fujiwara R.T., Michel G., Kashino S.S., Campos-Neto A. Validation of *Mycobacterium tuberculosis* Rv1681 Protein as a Diagnostic Marker of Active Pulmonary Tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.*, 2013, vol. 51, no. 5, pp. 1367–1373. DOI: [10.1128/JCM.03192-12](https://doi.org/10.1128/JCM.03192-12)
27. Kim S.H., Lee N.-E., Lee J.S., Shin J.H., Lee J.Y., Ko J.-H., Chang C.L., Kim Y.-S. Identification of Mycobacterial Antigens in Human Urine by Use of Immunoglobulin G Isolated from Sera of Patients with Active Pulmonary Tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.*, 2016, vol. 54, no. 6, pp. 1631–1637. DOI: [10.1128/JCM.00236-16](https://doi.org/10.1128/JCM.00236-16)
28. Eribo O.A., Leqheka M.S., Malherbe S.T., McAnda S., Stanley K., van der Spuy G.D., Walzl G., Chegou N.N. Host Urine Immunological Biomarkers as Potential Candidates for the Diagnosis of Tuberculosis. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, vol. 99, pp. 473–481. DOI: [10.1016/j.ijid.2020.08.019](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.019)
29. Das M.K., Bishwal S.C., Das A., Dabral D., Badireddy V.K., Pandit B., Varghese G.M., Nanda R.K. Deregulated Tyrosine-Phenylalanine Metabolism in Pulmonary Tuberculosis Patients. *J. Proteome Res.*, 2015, vol. 14, no. 4, pp. 1947–1956. DOI: [10.1021/acs.jproteome.5b00016](https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.5b00016)
30. Fitzgerald B.L., Mahapatra S., Farmer D.K., McNeil M.R., Casero R.A. Jr., Belisle J.T. Elucidating the Structure of *N*¹-Acetylisoptureanine: A Novel Polyamine Catabolite in Human Urine. *ACS Omega*, 2017, vol. 2, no. 7, pp. 3921–3930. DOI: [10.1021/acsomega.7b00872](https://doi.org/10.1021/acsomega.7b00872)

31. Xia Q., Lee M.H., Rhee K., Isa F. 1886. N^1 , N^2 -Diacetylspermine as Potential Urinary Biomarker to Monitor Treatment Response and Bacterial Load in Pulmonary Tuberculosis. *Open Forum Infect. Dis.*, 2019, vol. 6, suppl. 2. Art. no. S53. DOI: [10.1093/ofid/ofz359.116](https://doi.org/10.1093/ofid/ofz359.116)
32. Xia Q., Lee M.H., Walsh K.F., McAulay K., Bean J.M., Fitzgerald D.W., Dupnik K.M., Johnson W.D., Pape J.W., Rhee K.Y., Isa F. Urinary Biomarkers of Mycobacterial Load and Treatment Response in Pulmonary Tuberculosis. *JCI Insight*, 2020, vol. 5, no. 18. Art. no. e136301. DOI: [10.1172/jci.insight.136301](https://doi.org/10.1172/jci.insight.136301)
33. Fitzgerald B.L., Islam M.N., Graham B., Mahapatra S., Webb K., Boom W.H., Malherbe S.T., Joloba M.L., Johnson J.L., Winter J., Walzl G., Belisle J.T. Correction to “Elucidation of a Novel Human Urine Metabolite as a Seryl-Leucine Glycopeptide and as a Biomarker of Effective Anti-Tuberculosis Therapy”. *ACS Infect. Dis.*, 2019, vol. 5, no. 6, pp. 1042–1043. DOI: [10.1021/acsinfecdis.9b00068](https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.9b00068)
34. Combrink M., du Preez I., Ronacher K., Walzl G., Loots D.T. Time-Dependent Changes in Urinary Metabolome Before and After Intensive Phase Tuberculosis Therapy: A Pharmacometabolomics Study. *OMICS*, 2019, vol. 23, no. 11, pp. 560–572. DOI: [10.1089/omi.2019.0140](https://doi.org/10.1089/omi.2019.0140)
35. Mahapatra S., Hess A.M., Johnson J.L., Eisenach K.D., DeGroot M.A., Gitta P., Joloba M.L., Kaplan G., Walzl G., Boom W.H., Belisle J.T. A Metabolic Biosignature of Early Response to Anti-Tuberculosis Treatment. *BMC Infect. Dis.*, 2014, vol. 14. Art. no. 53. DOI: [10.1186/1471-2334-14-53](https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-53)
36. Luies L., van Reenen M., Ronacher K., Walzl G., Loots D.T. Predicting Tuberculosis Treatment Outcome Using Metabolomics. *Biomark. Med.*, 2017, vol. 11, no. 12, pp. 1057–1067. DOI: [10.2217/bmm-2017-0133](https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0133)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z138

Yuliya A. Popova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1684-6636>
Elena S. Khimova** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4255-3207>
Platon I. Eliseev** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9039-4557>
Ol'ga F. Kolodkina** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9600-8845>
Andrey A. Neminushchiy*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9332-7990>
Galina I. Maminova**** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0724-1611>
Saida M. Gadzhizade**** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9161-1381>
Andrey O. Maryandyshev**** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8485-5625>

*Northern State Medical University
(Arkhangelsk, Russian Federation)

**Arkhangelsk Tuberculosis Clinic
(Arkhangelsk, Russian Federation)

***Arkhangelsk Regional Clinical Hospital
(Arkhangelsk, Russian Federation)

****Northern Medical Clinical Centre named after N.A. Semashko,
Federal Medical and Biological Agency
(Arkhangelsk, Russian Federation)

*****Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov
(Arkhangelsk, Russian Federation)

Corresponding author: Yuliya Popova, address: prosp. Novgorodskiy 28, Arkhangelsk, 163002, Russian Federation; e-mail: antyulia811@gmail.com

For citation: Popova Yu.A., Khimova E.S., Eliseev P.I., Kolodkina O.F., Neminushchiy A.A., Maminova G.I., Gadzhizade S.M., Maryandyshev A.O. The Role of Urine Biomarkers in Diagnosing Pulmonary Tuberculosis (Review). *Journal of Medical and Biological Research*, 2023, vol. 11, no. 2, pp. 217–231. DOI: 10.37482/2687-1491-Z138

THE ROLE OF URINE BIOMARKERS IN DIAGNOSING PULMONARY TUBERCULOSIS (Review)

Diagnosis of tuberculosis (TB) based on sputum analysis has limitations for certain categories of patients (older adults, children, and people living with HIV). An alternative approach is a non-invasive urine-based method, which provides a large sample volume and a quick result. We searched for English-language publications from 2010 to 2021 in PubMed and Cochrane databases using the terms *tuberculosis + urine + biomarkers*. Papers on urine lipoarabinomannan testing were excluded as this topic has been sufficiently studied elsewhere. The reviewed publications cover more than 30 urine biomarkers used to diagnose TB and evaluate treatment effectiveness. Urine transrenal DNA extraction continues to be investigated, although its diagnostic sensitivity and specificity depend on the extraction method and patient's HIV status. IP-10 is likely to be a non-specific inflammatory marker; however, its level correlates with TB/HIV status and may be useful for assessing TB treatment response. Further, the article shows the potential of metabolomic biomarkers and biosignatures for measuring the activity of TB infection and distinguishing it from other respiratory diseases. The number of reliable biomarkers predicting TB treatment outcomes is limited. Numerous untargeted studies have used mass spectrometry to detect metabolomic and proteomic biomarkers in urine. The publications are heterogeneous in design and methods; few studies have analysed the specificity and sensitivity of the diagnostic methods covered. In future, a combination of host and pathogen biomarkers could increase the sensitivity and specificity of TB diagnosis.

Keywords: *metabolomic analysis, MALDI-TOF mass spectrometry, tuberculosis diagnosis, predictors of TB treatment effectiveness, IP-10, transrenal DNA, urine biomarkers.*

Received 27 November 2022

Accepted 4 April 2023

Published 10 April 2023

Поступила 27.11.2022

Принята 04.04.2023

Опубликована 10.04.2023

УДК 613.1

DOI: 10.37482/2687-1491-Z143

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ
О ВЛИЯНИИ ЗЕМНОЙ И КОСМИЧЕСКОЙ ПОГОДЫ
НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА (обзор)¹**

С.Н. Носков*/** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7971-4062>

Р.В. Бузинов* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8624-6452>

С.А. Сюрин* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0275-0553>

Г.Б. Еремин* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1629-5435>

А.О. Карелин*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2467-7887>

А.Б. Гудков**** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5923-0941>

О.Н. Попова**** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0135-4594>

А.Н. Никанов* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3335-4721>

*Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья
(Санкт-Петербург)

**Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова
(Санкт-Петербург)

***Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова
(Санкт-Петербург)

****Северный государственный медицинский университет
(г. Архангельск)

Известно, что земная и космическая погода могут оказывать значительное влияние на функциональное состояние организма, в т. ч. и в форме метеотропных реакций, развития острых или обострения хронических заболеваний. Анализ источников научной литературы, в которых установлены причинно-следственные связи между природно-климатическими факторами и заболеваемостью, необходим для определения

¹**Вклад авторов:** Носков С.Н. – разработка концепции обзора, редактирование окончательной версии текста; Бузинов Р.В. – подбор и анализ источников литературы, существенный вклад в написание текста; Сюрин С.А. – подбор и анализ источников литературы, написание текста обзора; Еремин Г.Б. – подбор и анализ источников литературы; Карелин А.О. – редактирование окончательной версии текста; Гудков А.Б. – существенный вклад в написание текста обзора и анализ источников литературы; Попова О.Н. – подбор и анализ источников литературы, окончательное редактирование текста статьи; Никанов А.Н. – анализ источников литературы, редактирование текста.

Ответственный за переписку: Носков Сергей Николаевич, адрес: 191036, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 4; e-mail: sergeinoskov@mail.ru

Для цитирования: Носков С.Н., Бузинов Р.В., Сюрин С.А., Еремин Г.Б., Карелин А.О., Гудков А.Б., Попова О.Н., Никанов А.Н. Современные представления о влиянии земной и космической погоды на здоровье человека (обзор) // Журн. мед.-биол. исследований. 2023. Т. 11, № 2. С. 232–247. DOI: 10.37482/2687-1491-Z143

вклада в риск для здоровья населения природных факторов, выбора приоритетных показателей с целью совершенствования социально-гигиенического мониторинга. Рассматривались научные работы, опубликованные в 2000–2021 годах. По результатам поиска в открытых источниках информации были отобраны 153 полнотекстовые публикации, из которых 56 полностью соответствовали критериям включения в систематический обзор. Установлено, что наиболее часто изучаемые природно-климатические факторы – температура и влажность атмосферного воздуха, атмосферное давление, скорость движения воздушных масс, солнечная активность, атмосферное электричество, вариации естественного магнитного поля Земли, в т. ч. их периодичность и сочетанное воздействие. Объектами исследований в основном являлись пациенты с болезнями органов кровообращения: артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, нарушениями мозгового кровообращения, аневризмами аорты. При этом результаты рассмотренных работ не позволяют однозначно связать возникновение или развитие указанных заболеваний ни с одним из факторов. Сложившаяся ситуация может быть объяснена различиями климатических условий, в которых выполнялись исследования, перекрестным воздействием метеогелиогеофизических факторов, половозрастными различиями исследованных групп, влиянием таких конфаундинговых факторов, как характер питания, образ жизни, социально-экономическое положение, наличие вредных привычек. В связи с этим важен комплексный подход к анализу накопленных данных для углубления знаний о воздействии земной и космической погоды на человека. С целью эффективной профилактики и прогноза развития метеотропных нарушений здоровья назревает необходимость включения приоритетных природных факторов в систему социально-гигиенического мониторинга.

Ключевые слова: земная погода, космическая погода, природно-климатические факторы, метеотропные реакции, метеотропные нарушения здоровья, профилактика метеопатологий.

Земная и космическая погода оказывает существенное воздействие на здоровье человека, влияя на функциональное состояние организма, в т. ч. и в форме метеотропных реакций, развития острых или обострения хронических заболеваний. Представляется необходимым провести анализ установленных причинно-следственных связей между природно-климатическими факторами и заболеваемостью, чтобы определить вклад в риск для здоровья населения природных факторов, выбрать приоритетные показатели с целью совершенствования социально-гигиенического мониторинга. В данной работе проанализированы результаты научных исследований 2000–2021 годов, представленных в базах данных Scopus, Web of Science, РИНЦ, в периодических и непериодических изданиях на бумажных и электронных носителях, в сети Интернет на порталах: научной электронной библиотеки eLIBRARY.ru, Российской государственной би-

блиотеки (rsl.ru). По результатам поиска выявлены 153 полнотекстовые публикации, из которых при дальнейшем анализе и рассмотрении в обзор включены 56 работ, отражающих влияние земной и космической погоды на здоровье человека.

Развитие биологического вида *Homo sapiens* на протяжении миллионов лет происходит под влиянием комплекса постоянно изменяющихся метеогелиогеофизических факторов (МГГФ) нижнего слоя атмосферы. В их число входят температура и влажность воздуха, атмосферное давление, направление и скорость ветра, электромагнитные поля, различные излучения и многие другие. Для обобщающего описания текущего и характерного для конкретной местности состояния комплекса МГГФ используются термины «погода» и «климат» [1, 2].

Реакции на изменения погодных-климатических условий – это естественное свойство биологического объекта [3–5]. У здоровых людей

эти реакции не выходят за рамки физиологических колебаний функциональных систем организма, в то время как у больных и ослабленных лиц они могут привести к ухудшению самочувствия, возникновению острого или обострению хронического заболевания [5, 6].

На современном этапе развития науки изменения погодно-климатических условий рассматриваются как один из приоритетных факторов, оказывающих влияние на состояние здоровья человека. Так, по оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно только в Европе неблагоприятные сочетания МГГФ являются причиной 1–10 % смертей среди населения старших возрастных групп, а задачи по профилактике метеозависимых хронических неинфекционных заболеваний относятся к числу наиболее важных для национальных систем здравоохранения [7, 8].

У людей с хроническими заболеваниями любые колебания температуры воздуха, атмосферного давления, напряженности электромагнитного поля могут вызвать их метеобусловленные обострения, особенно это касается нарушений сердечно-сосудистой системы [9, 10]. Доказано, что интенсивность биотропного воздействия МГГФ обусловлена не столько их абсолютной величиной, сколько временным и количественным градиентом: чем быстрее и интенсивнее изменяется тот или иной фактор, тем меньше времени у организма для адаптации и тем сильнее его ответная реакция [11].

Около 69 % людей, страдающих различными хроническими заболеваниями, испытывают зависимость от метеорологических факторов, что значительно превышает число метеочувствительных лиц среди здоровых людей, которое составляет 30–40 % [12]. Еще чаще (до 80–85 %) метеочувствительность наблюдается у пациентов с наиболее распространенными заболеваниями системы кровообращения [1].

Патофизиологические механизмы метеотропных реакций очень сложны и во многом остаются неизученными. Предполагается, что в их основе лежат истощение энергетических

ресурсов клетки и гипоксия тканей организма, нарушения энергетического гомеостаза тканей, явления биорезонанса сверхслабых физических сигналов, нарушения теломерных повторов хромосом клеток крови, возникающие в условиях климатических катаклизмов [11, 13, 14].

Большое число и разнообразие МГГФ затрудняют обнаружение причинно-следственных связей между параметрами среды обитания и самочувствием людей [15, 16]. Существуют типичные комбинации погодных факторов, неблагоприятно действующие на организм. Например, в летнее время это высокая температура воздуха, высокая относительная влажность и низкое атмосферное давление. В зимний период особенно неблагоприятно сочетание морозной погоды с повышенной влажностью, сильным ветром и высоким атмосферным давлением [17, 18].

Известно, что наиболее чувствительна к воздействию метеофакторов сердечно-сосудистая система человека. Поэтому к числу факторов риска развития кардиоваскулярных событий, наряду с общепризнанными факторами: дислипидемией, гипокинезией, вредными привычками, ожирением, – специалисты ВОЗ относят и метеотропные реакции организма. В публикациях, посвященных влиянию метеорологических факторов на заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, изучаются прежде всего зависимости этих показателей от сезона года, температуры воздуха вне помещений, атмосферного давления, абсолютной влажности воздуха [17, 19, 20].

Одним из важных природно-климатических факторов, определяющих возникновение биологически значимых изменений состояния МГГФ, является смена сезонов года [21]. Для организма человека характерны циклические колебания компенсаторно-приспособительных реакций, обусловленные необходимостью сезонной акклиматизации. Они направлены на синхронизацию внутренних процессов с изменениями внешних погодных и климатических факторов, связанных с положени-

ем Земли по отношению к Солнцу и другим планетам в разные периоды движения планеты на орбите вокруг Солнца в течение года. В исследованиях показана сезонная зависимость от изменений МГГФ режимов функционирования системы внешнего дыхания, кислородного запроса организма, функций сердечно-сосудистой, вегетативной нервной, эндокринной и иммунной систем, психоэмоционального состояния, обменных процессов [22]. Сезонность изменений МГГФ лежит в основе обострений многих хронических заболеваний. Особенно тяжелые последствия этих обострений, включая летальные исходы, наблюдаются у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, острый инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения) [23].

При этом во многих исследованиях отмечено повышение частоты обострений и смертности от кардио- и цереброваскулярных событий, в т. ч. субарахноидальных кровоизлияний и инфарктов миокарда, в осенне-зимний период и снижение данных показателей летом [24, 25]. Сезонность обострений болезней системы кровообращения более очевидна у людей, живущих в умеренном климате. Вероятно, они менее адаптированы к колебаниям погодных условий, используют недостаточно теплую одежду во время пребывания на улице и проживают в неадекватно отапливаемых помещениях в холодную погоду [8]. Напротив, меньшему риску зимнего увеличения смертности подвержено население регионов с незначительными сезонными изменениями температуры воздуха, с нежарким летом и холодной зимой. В Швеции с сезонным понижением температуры воздуха связывается незначительное увеличение смертности населения только в начале зимы, что объясняется неполным восстановлением адаптационных возможностей организма после теплого летнего периода [26]. В северной Норвегии отмечено незначительное превышение числа смертей от сердечно-сосудистых заболеваний в зимнее время, что, по-видимому, является следствием лучшей адаптации жите-

лей районов с суровым климатом к сезонным изменениям МГГФ [27]. Этот вывод, однако, не подтверждается исследованиями в России: в северных и южных регионах страны не выявлено различий в риске смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с сезонным понижением температуры воздуха [28].

Негативное влияние на состояние лиц с сердечно-сосудистой патологией оказывает увеличение продолжительности холодной экспозиции. Так, в зимний период года прирост смертности у жителей сельскохозяйственных районов на западе США в 2-3 раза превышал показатель для городского населения, что может быть прямым следствием большей длительности пребывания первых на холоде [29].

Высказывается предположение о том, что более тяжелое течение сердечно-сосудистых заболеваний в холодное время года вызвано усилением липидного обмена и прогрессированием атеросклеротических изменений сосудов с развитием их повышенной чувствительности к холодной вазоконстрикции. Возможно также влияние сезонных колебаний активности факторов свертывания крови и воспаления, которые в холодный период года повышают вероятность развития тромбоза коронарных артерий [26].

Весьма противоречивые результаты были получены при изучении влияния на здоровье населения температуры воздуха – фактора, в значительной степени определяющего погоду и климат региона. Так, в выполненных исследованиях установлена тесная обратная корреляционная зависимость количества обращений за скорой медицинской помощью по поводу кардиологической патологии от температуры воздуха [1]. Однако в аналогичных работах результат оказался противоположным: выявлена прямая корреляционная взаимосвязь роста количества обращений за скорой медицинской помощью в связи с обострениями болезней системы кровообращения (нарушение ритма, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность) с повышением температуры воздуха

[29–32]. В связи с потеплением климата международной группой ученых на основании изучения изменений температуры в 1984–2015 годах сделано несколько долгосрочных прогнозов уровней добавочной смертности населения в различных странах мира. Прогнозы оказались неблагоприятными для всех стран, что требует разработки эффективных методов защиты населения от повышающейся температуры среды обитания [33].

В США в 2006–2010 годах из 10 649 смертей лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленных погодными условиями, 1/3 была вызвана высокой температурой воздуха, а 2/3 – холодной погодой [34]. По данным S. Stewart et al. [8], для болезней сердечно-сосудистой системы характерно ухудшение течения при холодной температуре воздуха, но при коронарной патологии имеются также пики смертности в периоды жаркой погоды. Установлено, что периоды жаркой погоды оказывают более выраженное влияние на смертность при цереброваскулярной патологии, чем при ишемической болезни сердца [35].

Продолжительная жаркая погода является причиной увеличения числа смертей от сердечно-сосудистых болезней, прежде всего в пожилом возрасте [36]. В южных областях России, а также в регионах с континентальным климатом вероятность развития сердечно-сосудистой патологии, связанной с резким повышением температуры воздуха, существенно выше, чем обусловленной волнами холода. Важно, что периоды быстрого повышения температуры воздуха вызывают увеличение смертности в ближайшие дни, тогда как для волн холодного воздуха характерна задержка смертности по времени на несколько дней или даже недель [28].

Роль температуры атмосферного воздуха и ее колебаний в развитии метеотропных реакций подвергается большому сомнению, основанному на том, что в условиях современного урбанизированного общества влияние на человека температуры воздуха на улице минимизи-

ровано, а также на том, что сезонная динамика артериального давления наблюдается и в тропическом климате. Метаанализ 15 публикаций не обнаружил корреляции между амплитудой сезонных колебаний температуры воздуха и амплитудой сезонных колебаний артериального давления. Кроме того, амплитуда циркануальных колебаний артериального давления была больше в регионах с четкой сезонной динамикой среднемесячного атмосферного давления, по сравнению с регионами, в которых среднемесячное атмосферное давление не имело четкой сезонной динамики, а сезонным колебаниям была подвержена вариабельность атмосферного давления. Предполагается, что сезонные колебания артериального давления, как и других показателей сердечно-сосудистой системы, являются реакцией не только на сезонную динамику температуры воздуха, но и на изменения всех метеорологических факторов, имеющих сезонную динамику [30].

Во время волн жары и холода наряду с температурой на смертность способно существенно влиять состояние атмосферного воздуха. Области устойчиво повышенного атмосферного давления (антициклоны), которые обычно обуславливают эти волны, препятствуют рассеиванию загрязняющих веществ. Этот фактор может быть причиной повышенной смертности в крупных промышленных городах с высоким уровнем загрязнения воздуха по сравнению с небольшими городами и сельскими районами [36].

Рядом авторов изучено воздействие метеофакторов на развитие нарушений мозгового кровообращения. В крупном исследовании, выполненном в США в 2004–2008 годах, при анализе 7758 случаев субарахноидального кровоизлияния не удалось выявить влияния на их развитие сезонов года, колебаний температуры, влажности и атмосферного давления [31]. По другим данным, случаи разрывов аневризмы сосудов головного мозга носят сезонный характер, при этом около 42 % разрывов произошло весной, 38 % случаев – осенью и только 20 % – в остальное время года [1]. Q. Huang et al.

[37] и M. Kellogg et al. [38] установили связь развития субарахноидальных кровотоков с низкой температурой воздуха и повышенным атмосферным давлением. По данным N. Kato et al. [39], частота субарахноидальных кровотоков повышалась в случае, когда температура воздуха предшествующего дня была ниже, чем дня развития сосудистой катастрофы.

Противоречивые результаты также были получены при анализе связи погодных-климатических факторов с риском формирования мозговых инсультов. Так, Y. Li et al. [40] не выявили влияния месяцев и сезонов года на развитие ишемического инсульта. Не установлена связь развития геморрагического инсульта с температурой, давлением, влажностью воздуха и их изменениями в течение 5 дней до и после сосудистой катастрофы [41]. Также получены данные о том, что субарахноидальные кровотоки зимой происходят чаще, чем летом, при этом наиболее часто – в январе. Убедительных объяснений этим сезонным различиям найти не удалось [42]. В то же время A. Salam et al. [43] показали, что частота случаев ишемического инсульта имеет прямую корреляцию с температурой воздуха и солнечной активностью, а также отрицательную корреляцию с влажностью воздуха и атмосферным давлением. Наиболее крупное исследование (метаанализ 21 публикации), включавшее сведения о 476 511 пациентах, показало, что низкие температуры воздуха в течение предшествовавших 24 ч ассоциировались с повышенным риском геморрагического инсульта, но не влияли на частоту развития ишемического инсульта и субарахноидальных кровотоков [44].

Внимание ряда исследователей привлекла возможная связь разрыва абдоминальной аорты с состоянием природно-климатических факторов. Установлено выраженное влияние атмосферного давления на частоту данного вида сосудистой катастрофы. По данным J. Schuld et al., разрыву абдоминальной аорты предшествовали дни с повышенным атмосферным давлением, а в день разрыва отме-

чалось снижение температуры и влажности воздуха [45].

Атмосферное давление относится к числу наиболее изучаемых метеорологических факторов, оказывающих влияние на здоровье человека. Показано, что атмосферное давление является вторым по значимости (после температуры воздуха) показателем, влияющим на количество инфарктов и инсультов. Прирост числа сосудистых событий обусловлен не только абсолютными значениями атмосферного давления, но и, в большей степени, скоростью их изменений. Более низкие дневные значения атмосферного давления были связаны с большей частотой развития глубоких форм геморрагического инсульта, не влияя на кортикальные нарушения мозгового кровообращения. Установлена связь частоты развития субарахноидальных кровотоков с повышенным атмосферным давлением [32, 37, 38]. В то же время E. Vaño-Ruiz et al. [46] не выявили какой-либо связи острых нарушений мозгового кровообращения с уровнем атмосферного давления. По данным D. Orasic et al., повышенное атмосферное давление увеличивает риск разрыва абдоминальной аорты [47]. По мнению Z. Wu et al. [48], разрыв абдоминальной аорты происходит чаще зимой и осенью, чем летом, без какой-либо зависимости от атмосферного давления.

Еще одним фактором, влияющим на количество обострений сердечно-сосудистых заболеваний, является влажность воздуха. Считается, что значительное снижение абсолютной влажности воздуха в зимний период, обусловленное очень низкой температурой атмосферного воздуха, приводит к уменьшению эффективности газообмена в легких. Кроме того, дыхание сухим воздухом может индуцировать повышение сосудистого сопротивления. Таким образом, снижение абсолютной влажности может быть дополнительным фактором, обуславливающим зимнее увеличение смертности в регионах с резко континентальным климатом [49]. Это объясняет большее число сосудистых осложнений в зимний период года, когда от-

мечаются минимальные показатели влажности воздуха [32–50]. В частности, установлены снижение влажности воздуха в день разрыва аневризмы абдоминальной аорты [45], а также отрицательная корреляция частоты случаев ишемического инсульта с влажностью воздуха [43]. Однако вышепредставленной теории противоречат данные о том, что увеличение влажности является независимым фактором риска субарахноидального кровоизлияния [51].

В настоящее время установлена высокая метеочувствительность лиц с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой, диктующая необходимость разработки методов ее коррекции [52].

Помимо влияния на кардиореспираторную систему обнаружена связь изменений метеофакторов с дисплазией соединительной ткани, известная под названием метеопатического диспластического соединительнотканного синдрома. Его частота у лиц с различными соматическими заболеваниями составила 30,9–33,4 %, а клинические проявления отмечались в виде болей в суставах и нижней части спины, мигрени, вегетососудистой дистонии, астенического синдрома, возникающих при перемене погоды, в полнолуние и при магнитных бурях [53].

В последние десятилетия было проведено большое число исследований, направленных на анализ влияния космической погоды (гелио- и геомагнитной обстановки) на состояние здоровья человека [54]. Механизмы действия гелиогеофизических факторов на организм человека не ясны и продолжают активно изучаться [2]. Предполагается, что солнечный ветер (потoki ионизированной плазмы и электромагнитного излучения) достигает верхних слоев атмосферы и земной поверхности, что вызывает изменения геомагнитного поля, ионосферы и атмосферы Земли – среды обитания человека.

Большое внимание уделяется изучению ритма секреции в организме человека мелатонина, посредством которого могут реализовываться биологические воздействия колебаний

электромагнитного поля Земли [55]. Установлено, что в периоды геомагнитных возмущений и магнитных бурь у больных с сердечно-сосудистой патологией возникает подавление продукции мелатонина.

Гелиогеомагнитные факторы влияют на состояние церебрального кровообращения. С ростом геомагнитной активности фиксируется увеличение обращаемости пациентов с транзиторными ишемическими атаками за скорой медицинской помощью [54].

В современных условиях, характеризующихся глобальными изменениями климата и нарастающим антропогенным загрязнением внешней среды, профилактика и коррекция метеотропных реакций у здоровых и больных лиц приобретают все большее значение. Для решения этих задач используются новые подходы к мониторингу МГТФ с учетом их информативности и доказанной связи с изменениями функционального состояния организма человека. Разрабатываются новые диагностические и лечебные методики для раннего выявления и коррекции метеотропных реакций, особенно со стороны кардиореспираторной системы. В рамках этих исследований Ю.А. Рахманин и соавт. [56] разработали новые научные и организационно-методические подходы к формированию и реализации программ противодействия неблагоприятному воздействию глобальных изменений климата на здоровье населения Российской Федерации. Проведенная работа позволила подтвердить перспективу создания математической модели развития повышенной метеочувствительности в ответ на воздействие неблагоприятных метеофакторов с последующим формированием рекомендаций по ее применению в персонализированных программах санаторно-курортного лечения метеозависимых пациентов.

Для профилактики и коррекции метеотропных реакций у пациентов с хроническими бронхолегочными, сердечно-сосудистыми и другими заболеваниями предлагается широкое использование нефармакологических методов

лечения. Исходя из концепции гелиогеофизического импринтинга, предполагающего, что основным фактором развития метеотропных реакций является нарушение электромагнитного гомеостаза, рекомендуется шире применять методы электропунктурной диагностики и рефлексотерапии [13]. Учитывая, что к патогенетическим механизмам развития метеотропных реакций относятся дезадаптационные реакции, для повышения адаптационного потенциала пациентов с артериальной гипертензией и другими заболеваниями предложено применение сухих углекислых ванн и бальнеотерапевтических воздействий [6], природных и преформированных физических факторов [13]. Так как нередко рост общей летальности среди больных острым инфарктом миокарда регистрируется за несколько дней до начала изменений метеорологических факторов, разработана методика заблаговременного прогноза погоды и информирования органов здравоохранения для принятия организационных мер долгосрочного характера [20].

Имеющиеся научные данные свидетельствуют, что оценка влияния МГГФ и прогноз здоровья населения в связи с этими факторами приобретают все большее значение. В настоящее время, несмотря на многолетние исследования, механизмы, характер и значение этого влияния остаются во многом неизученными. Отсутствие надежно установленных закономерностей сдерживает дальнейшие исследования, направленные на выявление тонких физиологических механизмов, обуславливающих реакции организма человека на изменение факторов земной и космической погоды. Противоречивость результатов многих исследований, выполненных отече-

ственными и зарубежными учеными, можно объяснить природно-климатическими особенностями различных регионов мира, перекрестным воздействием МГГФ, недостаточным количеством наблюдений и ошибками статистической обработки полученных данных. Помимо этого на результаты исследований оказывает влияние комплекс конфаундинговых факторов, не связанных с земной и космической погодой: пол и возраст, условия жизни и труда обследованных лиц, характер питания, вредные привычки и др. Очевидно, что создание групп наблюдения и контроля, сопоставимых по всем демографическим и социально-экономическим показателям и проживающих в сходных природно-климатических условиях, представляет очень сложную задачу. Большую роль в решении этой задачи может сыграть климатологическая эпидемиология, получившая развитие и в нашей стране. Устранение существующих технических проблем и комплексный подход к анализу накопленных данных с участием медиков, биологов, климатологов и других специалистов позволят углубить наши знания о влиянии земной и космической погоды на человека, необходимые для разработки методов профилактики и лечения метеотропных нарушений здоровья. Несомненно, требуется серьезный аналитический этап, результатом которого должно стать, по нашему мнению, включение учета приоритетных природных факторов в систему социально-гигиенического мониторинга.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Бобровницкий И.П., Нагорнев С.Н., Яковлев М.Ю., Шашлов С.В., Банченко А.Д., Груздева А.Ю., Леви Д., Палумбо О. Перспективы исследований влияния метеорологических и геомагнитных параметров на заболеваемость и смертность населения // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97, № 11. С. 1064–1067. DOI: [10.18821/0016-9900-2018-97-11-1064-67](https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-11-1064-67)

2. Салтыкова М.М., Бобровицкий И.П., Яковлев М.Ю., Банченко А.Д., Нагорнев С.Н. Новый подход к анализу влияния погодных условий на организм человека // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97, № 11. С. 1038–1042. DOI: [10.18821/0016-9900-2018-97-11-1038-42](https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-11-1038-42)
3. Гудков А.Б., Небученных А.А., Попова О.Н. Показатели деятельности сердечно-сосудистой системы у военнослужащих учебного центра Военно-морского флота России в условиях Европейского Севера // Экология человека. 2008. № 1. С. 39–43.
4. Мироновская А.В., Бузинов Р.В., Гудков А.Б. Прогнозная оценка неотложной сердечно-сосудистой патологии у населения северной урбанизированной территории // Здоровоохранение Рос. Федерации. 2011. № 5. С. 66–67.
5. Гудков А.Б., Попова О.Н., Небученных А.А., Богданов М.Ю. Эколого-физиологическая характеристика климатических факторов Арктики. Обзор литературы // Мор. медицина. 2017. Т. 3, № 1. С. 7–13. DOI: [10.22328/2413-5747-2017-3-1-7-13](https://doi.org/10.22328/2413-5747-2017-3-1-7-13)
6. Мухина А.А., Смирнова М.Д., Бадалов Н.Г., Бородулина И.В., Марфина Т.В., Барина И.В., Бланкова З.Н., Агеева Н.В., Агеев Ф.Т. Немедикаментозная коррекция и профилактика метеопатических состояний у больных артериальной гипертензией // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. 2017. Т. 16, № 6. С. 291–294. DOI: [10.18821/1681-3456-2017-16-6-291-294](https://doi.org/10.18821/1681-3456-2017-16-6-291-294)
7. Салтыкова М.М., Бобровицкий И.П., Яковлев М.Ю., Банченко А.Д. Влияние погоды на пациентов с болезнями системы кровообращения: главные направления исследований и основные проблемы // Экология человека. 2018. № 6. С. 43–51. DOI: [10.33396/1728-0869-2018-6-43-51](https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-6-43-51)
8. Stewart S., Keates A.K., Redfern A., McMurray J.J.V. Seasonal Variations in Cardiovascular Disease // Nat. Rev. Cardiol. 2017. Vol. 14, № 11. P. 654–664. DOI: [10.1038/nrcardio.2017.76](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.76)
9. Беляева В.А. Влияние факторов риска космической и земной погоды на частоту вызовов скорой медицинской помощи к пациентам с острым нарушением мозгового кровообращения // Анализ риска здоровью. 2017. № 4. С. 76–82. DOI: [10.21668/health.risk/2017.4.08](https://doi.org/10.21668/health.risk/2017.4.08)
10. Зуннунов З.Р. Влияние метеопатогенных факторов на обращаемость населения за скорой и неотложной медицинской помощью // Терапевт. архив. 2013. Т. 85, № 9. С. 11–17.
11. Григорьев К.И., Поважная Е.Л. Проблема повышенной метеочувствительности у детей и подростков // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63, № 3. С. 84–90. DOI: [10.21508/1027-4065-2018-63-3-84-90](https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-84-90)
12. Диханова З.А., Мухаметжанова З.Т., Искакова А.К., Алтаева Б.Ж., Мукашева Б.Г. Влияние климата на организм человека // Гигиена труда и мед. экология. 2017. № 1(54). С. 11–16.
13. Василенко А.М., Агасаров Л.Г., Шарипова М.М. Физические методы профилактики и коррекции метеопатических реакций (обзор) // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. 2016. Т. 93, № 5. С. 58–65. DOI: [10.17116/kurort2016558-65](https://doi.org/10.17116/kurort2016558-65)
14. Дорожук Н.А., Постнов А.Ю., Дорожук А.Д., Хасанова З.Б., Коновалова Н.В., Хесуани Ю.Д., Осяева М.К., Родненков О.В., Чазова И.Е. Прямое повреждающее воздействие на ДНК человека неблагоприятных экологических и климатических факторов // Терапевт. арх. 2014. Т. 86, № 12. С. 72–77. DOI: [10.17116/terarkh2014861272-77](https://doi.org/10.17116/terarkh2014861272-77)
15. Ревич Б.А., Шапошников Д.А. Особенности воздействия волн холода и жары на смертность в городах с резко-континентальным климатом // Сиб. мед. обозрение. 2017. № 2. С. 84–90. DOI: [10.20333/2500136-2017-2-84-90](https://doi.org/10.20333/2500136-2017-2-84-90)
16. Уянаева А.И., Тупицына Ю.Ю., Рассулова М.А., Турова Е.А., Львова Н.В., Айрапетова Н.С. Влияние климата и погоды на механизмы формирования повышенной метеочувствительности (обзор) // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. 2016. Т. 93, № 5. С. 52–57. DOI: [10.17116/kurort2016552-57](https://doi.org/10.17116/kurort2016552-57)
17. Азизов В.А., Хатамзаде Э.М., Рагимова А.С., Алекперова А.К., Садыгова Т.А., Мамедзаде А.Я. Зависимость риска смертности вследствие болезней системы кровообращения от метеорологических факторов в городе Баку и городе Губа // Евраз. кардиол. журн. 2018. № 2. С. 16–27.
18. Хаснулин В.И., Гафаров В.В., Воевода М.И., Разумов Е.В., Артамонова М.В. Влияние метеорологических факторов в различные сезоны года на частоту возникновения осложнений гипертонической болезни у жителей Новосибирска // Экология человека. 2015. № 7. С. 3–8.
19. Беляева В.А. Влияние метеофакторов на частоту повышения артериального давления // Анализ риска здоровью. 2016. № 4. С. 17–22. DOI: [10.21668/health.risk/2016.4.02](https://doi.org/10.21668/health.risk/2016.4.02)

20. Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Горбатенко В.П., Округин С.А., Кужевская И.В. Особенности развития и течения острой коронарной недостаточности в период экстремально жарких погодных условий // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2017. Т. 16, № 5. С. 52–56. DOI: [10.15829/1728-8800-2017-5-52-56](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-5-52-56)
21. Пушкина В.Н., Грибанов А.В. Сезонные изменения взаимоотношений показателей кардиореспираторной системы у юношей в условиях циркумполярного региона // Экология человека. 2012. № 9. С. 26–31.
22. Аленикова А.Э., Типисова Е.В. Анализ изменений гормонального профиля мужчин г. Архангельска в зависимости от факторов погоды // Вестн. Сев. (Арктич.) федер. ун-та. Сер.: Мед.-биол. науки. 2014. № 3. С. 5–15.
23. Русак С.Н., Еськов В.В., Молягов Д.И., Филатова О.Е. Годовая динамика погодно-климатических факторов и здоровье населения Ханты-Мансийского автономного округа // Экология человека. 2013. № 11. С. 19–24.
24. Козловская И.Л., Булкина О.С., Лопухова В.В., Колмакова Т.Е., Карпов Ю.А., Старостин И.В., Бараташвили В.Л., Рубинштейн К.Г., Емелина С.В., Боровиков В.П. Динамика госпитализаций больных с острым коронарным синдромом и показатели состояния атмосферы в Москве в 2009–2012 гг. // Терапевт. арх. 2014. № 12. С. 20–26. DOI: [10.17116/terarkh2014861220-26](https://doi.org/10.17116/terarkh2014861220-26)
25. Barnett A.G., Hajat S., Gasparrini A., Rocklöv J. Cold and Heat Waves in the United States // Environ. Res. 2012. Vol. 112. P. 218–224. DOI: [10.1016/j.envres.2011.12.010](https://doi.org/10.1016/j.envres.2011.12.010)
26. Rocklöv J., Ebi K., Forsberg B. Mortality Related to Temperature and Persistent Extreme Temperatures: A Study of Cause-Specific and Age-Stratified Mortality // Occup. Environ. Med. 2011. Vol. 68, № 7. P. 531–536. DOI: [10.1136/oem.2010.058818](https://doi.org/10.1136/oem.2010.058818)
27. Hopstock L.A., Barnett A.G., Bønaa K.H., Mannsverk J., Njølstad I., Wilsgaard T. Seasonal Variation in Cardiovascular Disease Risk Factors in a Subarctic Population: The Tromsø Study 1979–2008 // J. Epidemiol. Community Health. 2013. Vol. 67, № 2. P. 113–118. DOI: [10.1136/jech-2012-201547](https://doi.org/10.1136/jech-2012-201547)
28. Ревич Б.А., Шапошников Д.А. Волны холода в южных городах европейской части России и преждевременная смертность населения // Проблемы прогнозирования. 2016. № 2. С. 125–131.
29. McCarthy M. Rural West Has Highest Rate of Cold-Related Deaths in US, CDC Report Shows // BMJ. 2015. Vol. 350. Art. № h1211. DOI: [10.1136/bmj.h1211](https://doi.org/10.1136/bmj.h1211)
30. Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Цырлин В.А. Зависимость цирканнуальной динамики артериального давления от сезонных колебаний метеорологических и гелиофизических факторов. Мета-анализ // Рос. кардиол. журн. 2019. Т. 24, № 1. С. 80–93. DOI: [10.15829/1560-4071-2019-1-80-93](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-80-93)
31. Cowperthwaite M.C., Burnett M.G. The Association Between Weather and Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage: An Analysis of 155 US Hospitals // Neurosurgery. 2011. Vol. 68, № 1. P. 132–139. DOI: [10.1227/NEU.0b013e3181fe23a1](https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3181fe23a1)
32. Monteiro A., Carvalho V., Velho S., Sousa C. The Accuracy of the Heat Index to Explain the Excess of Mortality and Morbidity During Heat Waves – a Case Study in a Mediterranean Climate // Bull. Geogr. Soc. Econ. Ser. 2013. Vol. 20. P. 71–84. DOI: [10.2478/bog-2013-0012](https://doi.org/10.2478/bog-2013-0012)
33. Guo Y., Gasparrini A., Li S., Sera F., Vicedo-Cabrera A.M., de Sousa Zanotti Stagliorio Coelho M., Saldiva P.H.N., Lavigne E., Tawatsupa B., Punnasiri K., Overcenco A., Correa P.M., Ortega N.V., Kan H., Osorio S., Jaakkola J.J.K., Rytö N.R.I., Goodman P.G., Zeka A., Michelozzi P., Scortichini M., Hashizume M., Honda Y., Seposo X., Kim H., Tobias A., Iñiguez C., Forsberg B., Åström D.O., Guo Y.L., Chen B.Y., Zanobetti A., Schwartz J., Dang T.N., Van D.D., Bell M.L., Armstrong B., Ebi K.L., Tong S. Quantifying Excess Deaths Related to Heatwaves Under Climate Change Scenarios: A Multicountry Time Series Modelling Study // PLoS Med. 2018. Vol. 15, № 7. Art. № e1002629. DOI: [10.1371/journal.pmed.1002629](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002629)
34. Berko J., Ingram D.D., Saha S., Parker J.D. Deaths Attributed to Heat, Cold, and Other Weather Events in the United States, 2006–2010 // Natl. Health Statistics Rep. 2014. № 76. P. 1–15.
35. Hanzlíková H., Plavcová E., Kynčl J., Kříž B., Kyselý J. Contrasting Patterns of Hot Spell Effects on Morbidity and Mortality for Cardiovascular Diseases in the Czech Republic, 1994–2009 // Int. J. Biometeorol. 2015. Vol. 59, № 11. P. 1673–1684. DOI: [10.1007/s00484-015-0974-1](https://doi.org/10.1007/s00484-015-0974-1)
36. Urban A., Davidková H., Kyselý J. Heat- and Cold-Stress Effects on Cardiovascular Mortality and Morbidity Among Urban and Rural Populations in the Czech Republic // Int. J. Biometeorol. 2014. Vol. 58, № 6. P. 1057–1068. DOI: [10.1007/s00484-013-0693-4](https://doi.org/10.1007/s00484-013-0693-4)

37. Huang Q., Lin S.-W., Hu W.-P., Li H.-Y., Yao P.-S., Sun Y., Zeng Y.-L., Huang Q.-Y., Kang D.-Z., Wu S.-Y. Meteorological Variation Is a Predisposing Factor for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A 5-Year Multicenter Study in Fuzhou, China // *World Neurosurg.* 2019. Vol. 132. P. e687–e695. DOI: [10.1016/j.wneu.2019.08.048](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.08.048)
38. Kellogg M., Petrov D., Agarwal N., Patel N.V., Hansberry D.R., Agarwal P., Brimacombe M., Gandhi C.D., Prestigiacombe C. Effects of Meteorological Variables on the Incidence of Rupture of Intracranial Aneurysms in Central New Jersey // *J. Neurol. Surg. A Cent. Eur. Neurosurg.* 2017. Vol. 78, № 3. P. 238–244. DOI: [10.1055/s-0036-1594308](https://doi.org/10.1055/s-0036-1594308)
39. Kato N., Hasegawa T., Iizuka H., Kato T., Yamamoto T., Torii J. Meteorological Factors That Affect Stroke Onset // *No Shinkei Geka.* 2018. Vol. 46, № 6. P. 481–489. DOI: [10.11477/mf.1436203757](https://doi.org/10.11477/mf.1436203757)
40. Li Y., Zhou Z., Chen N., He L., Zhou M. Seasonal Variation in the Occurrence of Ischemic Stroke: A Meta-Analysis // *Environ. Geochem. Health.* 2019. Vol. 41, № 5. P. 2113–2130. DOI: [10.1007/s10653-019-00265-y](https://doi.org/10.1007/s10653-019-00265-y)
41. Neidert M.C., Sprenger M., Mader M., Esposito G., Hosp J.A., Bozinov O., Regli L., Burkhardt J.-K. A High-Resolution Analysis on the Meteorological Influences on Spontaneous Intracerebral Hemorrhage Incidence // *World Neurosurg.* 2017. Vol. 98. P. 695–703.e19. DOI: [10.1016/j.wneu.2016.12.006](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.12.006)
42. de Steenhuijsen P. W.A.A., Algra A., van den Broek M.F.M., Dorhout Mees S.M., Rinkel G.J.E. Seasonal and Meteorological Determinants of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J. Neurol.* 2013. Vol. 260, № 2. P. 614–619. DOI: [10.1007/s00415-012-6687-z](https://doi.org/10.1007/s00415-012-6687-z)
43. Salam A., Kamran S., Bibi R., Korashy H.M., Parray A., Mannai A.A., Ansari A.A., Kanikicharla K.K., Gashi A.Z., Shuaib A. Meteorological Factors and Seasonal Stroke Rates: A Four-Year Comprehensive Study // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2019. Vol. 28, № 8. P. 2324–2331. DOI: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.05.032](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.05.032)
44. Wang X., Cao Y., Hong D., Zheng D., Richtering S., Sandset E.C., Leong T.H., Arima H., Islam S., Salam A., Anderson C., Robinson T., Hackett M.L. Ambient Temperature and Stroke Occurrence: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2016. Vol. 13, № 7. Art. № 698. DOI: [10.3390/ijerph13070698](https://doi.org/10.3390/ijerph13070698)
45. Schuld J., Kollmar O., Schuld S., Schommer K., Richter S. Impact of Meteorological Conditions on Abdominal Aortic Aneurysm Rupture: Evaluation of an 18-Year Period and Review of the Literature // *Vasc. Endovasc. Surg.* 2013. Vol. 47, № 7. P. 524–531. DOI: [10.1177/1538574413497109](https://doi.org/10.1177/1538574413497109)
46. Baño-Ruiz E., Abarca-Olivas J., Duart-Clemente J.M., Ballenilla-Marco F., García P., Botella-Asunción C. Influence of the Atmospheric Pressure and Other Variable Weather on the Incidence of the Subarachnoid Hemorrhage // *Neurocirugia (Astur.)* 2010. Vol. 21, № 1. P. 14–21.
47. Opacic D., Ilic N., Sladojevic M., Schönleitner P., Markovic D., Kostic D., Davidovic L. Effects of Atmospheric Pressure Dynamics on Abdominal Aortic Aneurysm Rupture Onset // *Vasa.* 2018. Vol. 47, № 2. P. 137–142. DOI: [10.1024/0301-1526/a000681](https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000681)
48. Wu Z., Li Y., Zhou W., Ji C., Zhao H., Liu X., Han Y. Seasonal Incidence of Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm and the Influence of Atmospheric Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Int. J. Biometeorol.* 2018. Vol. 62, № 9. P. 1733–1743. DOI: [10.1007/s00484-018-1573-8](https://doi.org/10.1007/s00484-018-1573-8)
49. Величковский Б.Т. Причины и механизмы низкого коэффициента использования кислорода в легких человека на Крайнем Севере // *Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра Сиб. отд.-ния РАМН.* 2013. № 2-2(90). С. 97–101.
50. Lai P.M.R., Dasenbrock H., Du R. The Association Between Meteorological Parameters and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Nationwide Analysis // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, № 11. Art. № e112961. DOI: [10.1371/journal.pone.0112961](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112961)
51. Gill R.S., Hambridge H.L., Schneider E.B., Hanff T., Tamargo R.J., Nyquist P. Falling Temperature and Colder Weather Are Associated with an Increased Risk of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage // *World Neurosurg.* 2013. Vol. 79, № 1. P. 136–142. DOI: [10.1016/j.wneu.2012.06.020](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.06.020)
52. Айрапетова Н.С., Бадалов Н.Г., Уянаева А.И., Рассулова М.А. Влияние климато-погодных факторов на формирование метеопатических реакций у больных с бронхообструктивными заболеваниями // *Вестн. восстановит. медицины.* 2010. Т. 39, № 5. С. 26–28.
53. Соколов В.А. Метеопатический диспластический синдром как проявление стромально-паренхиматозных взаимодействий соединительной ткани у больных с соматическими и ревматическими заболеваниями // *Мед. альманах.* 2014. № 5(35). С. 184–186.
54. Баженов А.А., Аверина А.С., Прикоп М.В. Влияние гелиогеофизических факторов на здоровье человека // *Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра Сиб. отд.-ния РАМН.* 2016. № 6(100). С. 125–129.

55. Михайлова З.Д., Климкин П.Ф., Шаленкова М.А., Манюкова Э.Т., Гайдаш С.П. Оценка значимости уровня мелатонина и некоторых метеорологических и гелиогеофизических факторов у больных с острым коронарным синдромом // Клиническая медицина. 2017. Т. 95, № 10. С. 888–893. DOI: [10.18821/0023-2149-2017-95-10-888-893](https://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-10-888-893)

56. Рахманин Ю.А., Бобровницкий И.П., Яковлев М.Ю. Научные и организационно-методические подходы к формированию и реализации программ противодействия неблагоприятному воздействию глобальных изменений климата на здоровье населения Российской Федерации // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97, № 11. С. 1005–1010. DOI: [10.18821/0016-9900-2018-97-11-1005-10](https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-11-1005-10)

References

1. Bobrovnikskii I.P., Nagornev S.N., Yakovlev M.Yu., Shashlov S.V., Banchenko A.D., Gruzdeva A.Yu., Levi D., Palumbo O. Perspectives of Research of the Impact of Meteorological and Geomagnetic Parameters on the Incidence and Mortality of the Population. *Gigiena i sanitariya*, 2018, vol. 97, no. 11, pp. 1064–1067 (in Russ.). DOI: [10.18821/0016-9900-2018-97-11-1064-67](https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-11-1064-67)

2. Saltykova M.M., Bobrovnikskii I.P., Yakovlev M.Yu., Banchenko A.D., Nagornev S.N. A New Approach to the Analysis of the Influence of Weather Conditions on the Human Organism. *Gigiena i sanitariya*, 2018, vol. 97, no. 11, pp. 1038–1042 (in Russ.). DOI: [10.18821/0016-9900-2018-97-11-1038-42](https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-11-1038-42)

3. Gudkov A.B., Nebuchennykh A.A., Popova O.N. Pokazateli deyatelnosti serdechno-sosudistoy sistemy u voennosluzhashchikh uchebnogo tsentra Voenno-morskogo flota Rossii v usloviyakh Evropeyskogo Severa [Indices of Cardiovascular System Activity in Military Men from Russian Navy Training Center in Conditions of European North]. *Ekologiya cheloveka*, 2008, no. 1, pp. 39–43.

4. Mironovskaya A.V., Buzinov R.V., Gudkov A.B. Prognosticheskaya otsenka neotlozhnoy serdechno-sosudistoy patologii u naseleniya severnoy urbanizirovannoy territorii [Prognostic Evaluation of Urgent Cardiovascular Disease in the Population of a Northern Urbanized Area]. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*, 2011, no. 5, pp. 66–67.

5. Gudkov A.B., Popova O.N., Nebuchennykh A.A., Bogdanov M.Yu. Ekologo-fiziologicheskaya kharakteristika klimaticheskikh faktorov Arktiki. Obzor literatury [Ecological and Physiological Characteristic of the Arctic Climatic Factors. Review]. *Morskaya meditsina*, 2017, vol. 3, no. 1, pp. 7–13. DOI: [10.22328/2413-5747-2017-3-1-7-13](https://doi.org/10.22328/2413-5747-2017-3-1-7-13)

6. Mukhina A.A., Smirnova M.D., Badalov N.G., Borodulina I.V., Marfina T.V., Barinova I.V., Blankova Z.N., Ageeva N.V., Ageev F.T. Nonpharmaceutical Treatment and Prevention of Meteopathies in Patients with Arterial Hypertension. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya*, 2017, vol. 16, no. 6, pp. 291–294 (in Russ.). DOI: [10.18821/1681-3456-2017-16-6-291-294](https://doi.org/10.18821/1681-3456-2017-16-6-291-294)

7. Saltykova M.M., Bobrovnikskii I.P., Yakovlev M.Yu., Banchenko A.D. Effect of Weather Conditions on Patients with Cardiovascular Diseases: Main Directions of Research and Major Issues. *Ekologiya cheloveka*, 2018, no. 6, pp. 43–51 (in Russ.). DOI: [10.33396/1728-0869-2018-6-43-51](https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-6-43-51)

8. Stewart S., Keates A.K., Redfern A., McMurray J.J.V. Seasonal Variations in Cardiovascular Disease. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2017, vol. 14, no. 11, pp. 654–664. DOI: [10.1038/nrcardio.2017.76](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.76)

9. Belyaeva V.A. Influence Exerted by Risk Factors of Space and Earth Weather on Frequency of Emergency Calls from Patients with Acute Cerebral Circulation Disorders. *Analiz riska zdorov'yu*, 2017, no. 4, pp. 76–82 (in Russ.). DOI: [10.21668/health.risk/2017.4.08](https://doi.org/10.21668/health.risk/2017.4.08)

10. Zunnunov Z.R. Vliyanie meteopatogennykh faktorov na obrashchaemost' naseleniya za skoroy i neotlozhnoy meditsinskoy pomoshch'yu [Influence of Meteopathogenic Factors on Population Visits for Emergency Medical Care]. *Terapevticheskiy arkhiv*, 2013, vol. 85, no. 9, pp. 11–17.

11. Grigor'ev K.I., Povazhnaya E.L. The Problem of Increased Meteosensitivity in Children and Adolescents. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*, 2018, vol. 63, no. 3, pp. 84–90 (in Russ.). DOI: [10.21508/1027-4065-2018-63-3-84-90](https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-84-90)

12. Dikhanova Z.A., Mukhametzhanova Z.T., Iskakova A.K., Altaeva B.Zh., Mukasheva B.G. Vliyanie klimata na organizm cheloveka [The Influence of Climate on the Human Body]. *Gigiena truda i meditsinskaya ekologiya*, 2017, no. 1, pp. 11–16.

13. Vasilenko A.M., Agasarov L.G., Sharipova M.M. Fizicheskie metody profilaktiki i korrektsii meteopaticheskikh reaktsiy (obzor) [The Physical Methods for the Prevention and Management of Weather-Dependent Pathological Reactions (a Literature Review)]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury*, 2016, vol. 93, no. 5, pp. 58–65. DOI: [10.17116/kurort201658-65](https://doi.org/10.17116/kurort201658-65)

14. Doroshchuk N.A., Postnov A.Yu., Doroshchuk A.D., Khasanova Z.B., Konovalova N.V., Khesuani Yu.D., Osyayeva M.K., Rodnenkov O.V., Chazova I.E. Pryamoe povrezhdayushchee vozdeystvie na DNK cheloveka neblagopriyatnykh ekologicheskikh i klimaticheskikh faktorov [Direct Human DNA Damage by Unfavorable Environmental and Climatic Factors]. *Terapevticheskiy arkhiv*, 2014, vol. 86, no. 12, pp. 72–77. DOI: [10.17116/terarkh2014861272-77](https://doi.org/10.17116/terarkh2014861272-77)

15. Revich B.A., Shaposhnikov D.A. Influence Features of Cold and Heat Waves to the Population Mortality – the City with Sharply Continental Climate. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*, 2017, no. 2, pp. 84–90 (in Russ.). DOI: [10.20333/2500136-2017-2-84-90](https://doi.org/10.20333/2500136-2017-2-84-90)

16. Uyanaeva A.I., Tupitsyna Yu.Yu., Rassulova M.A., Turova E.A., L'vova N.V., Ayrapetova N.S. Vliyanie klimata i pogody na mekhanizmy formirovaniya povyshennoy meteochnuvstvitel'nosti (obzor) [The Influence of the Climatic and Weather Conditions on the Mechanisms Underlying the Formation of Enhanced Meteosensitivity (a Literature Review)]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury*, 2016, vol. 93, no. 5, pp. 52–57. DOI: [10.17116/kurort2016552-57](https://doi.org/10.17116/kurort2016552-57)

17. Azizov V.A., Hatamzade E.M., Rahimova A.S., Alekperova A.K., Sadigova T.A., Mamedzade A.Y. Dependence of Mortality from Cardiovascular System Diseases on Meteorologic Factors Among Population of Baku and Guba. *Evrasiyskiy kardiologicheskii zhurnal*, 2018, no. 2, pp. 16–27 (in Russ.).

18. Hasnulin V.I., Gafarov V.V., Voevoda M.I., Razumov E.V., Artamonova M.V. Influence of Meteorological Factors in Different Seasons on Incidence of Hypertensive Disease Complications in Novosibirsk Residents. *Ekologiya cheloveka*, 2015, no. 7, pp. 3–8 (in Russ.).

19. Belyaeva V.A. The Impact of Meteo-Factors on Increase of Arterial Blood Pressure. *Analiz riska zdorov'yu*, 2016, no. 4, pp. 17–22 (in Russ.). DOI: [10.21668/health.risk/2016.4.02](https://doi.org/10.21668/health.risk/2016.4.02)

20. Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Gorbatenko V.P., Okrugin S.A., Kuzhevskaya I.V. Specifics of Development and Course of Acute Coronary Insufficiency During Extreme Heat Weather Conditions. *Cardiovasc. Ther. Prev.*, 2017, vol. 16, no. 5, pp. 52–56 (in Russ.). DOI: [10.15829/1728-8800-2017-5-52-56](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-5-52-56)

21. Pushkina V.N., Gribov A.V. Sezonnnye izmeneniya vzaimootnosheniy pokazateley kardiorespiratornoy sistemy u yunoshey v usloviyakh tsirkumpolyarnogo regiona [Seasonal Changes of Interrelations Between Cardiorespiratory System Characteristics of Youths in Conditions of Circumpolar Region]. *Ekologiya cheloveka*, 2012, no. 9, pp. 26–31.

22. Alenikova A.E., Tipisova E.V. Analiz izmeneniy gormonal'nogo profilya muzhchin g. Arkhangel'ska v zavisimosti ot faktorov pogody [Analysis of the Changes in Male Hormone Profile Depending on Weather Conditions in Arkhangelsk]. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Ser.: Mediko-biologicheskie nauki*, 2014, no. 3, pp. 5–15.

23. Rusak S.N., Es'kov V.V., Molyagov D.I., Filatova O.E. Godovaya dinamika pogodno-klimaticheskikh faktorov i zdorov'e naseleniya Khanty-Mansiyskogo avtonomnogo okruga [Annual Dynamics of Climatic Factors and Population Health in Khanty-Mansiysk Autonomous Area]. *Ekologiya cheloveka*, 2013, no. 11, pp. 19–24.

24. Kozlovskaya I.L., Bulkina O.S., Lopukhova V.V., Kolmakova T.E., Karpov Yu.A., Starostin I.V., Baratashvili V.L., Rubinshteyn K.G., Emelina S.V., Borovikov V.P. Dinamika gospitalizatsiy bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom i pokazateli sostoyaniya atmosfery v Moskve v 2009–2012 gg. [Trends in Hospitalizations of Patients with Acute Coronary Syndrome and Indicators of the Atmospheric State in Moscow in 2009–2012]. *Terapevticheskiy arkhiv*, 2014, no. 12, pp. 20–26. DOI: [10.17116/terarkh2014861220-26](https://doi.org/10.17116/terarkh2014861220-26)

25. Barnett A.G., Hajat S., Gasparrini A., Rocklöv J. Cold and Heat Waves in the United States. *Environ. Res.*, 2012, vol. 112, pp. 218–224. DOI: [10.1016/j.envres.2011.12.010](https://doi.org/10.1016/j.envres.2011.12.010)

26. Rocklöv J., Ebi K., Forsberg B. Mortality Related to Temperature and Persistent Extreme Temperatures: A Study of Cause-Specific and Age-Stratified Mortality. *Occup. Environ. Med.*, 2011, vol. 68, no. 7, pp. 531–536. DOI: [10.1136/oem.2010.058818](https://doi.org/10.1136/oem.2010.058818)

27. Hopstock L.A., Barnett A.G., Bønaa K.H., Mannsverk J., Njølstad I., Wilsgaard T. Seasonal Variation in Cardiovascular Disease Risk Factors in a Subarctic Population: The Tromsø Study 1979–2008. *J. Epidemiol. Community Health*, 2013, vol. 67, no. 2, pp. 113–118. DOI: [10.1136/jech-2012-201547](https://doi.org/10.1136/jech-2012-201547)

28. Revich B.A., Shaposhnikov D.A. Volny kholoda v yuzhnykh gorodakh evropeyskoy chasti Rossii i prezhdevremennaya smertnost' naseleniya [Cold Waves in the Southern Cities of the European Part of Russia and Premature Mortality of the Population]. *Problemy prognozirovaniya*, 2016, no. 2, pp. 125–131.

29. McCarthy M. Rural West Has Highest Rate of Cold-Related Deaths in US, CDC Report Shows. *BMJ*, 2015, vol. 350. Art. no. h1211. DOI: [10.1136/bmj.h1211](https://doi.org/10.1136/bmj.h1211)
30. Kuz'menko N.V., Pliss M.G., Tsyrlin V.A. Zavisimost' tsirkannual'noy dinamiki arterial'nogo davleniya ot sezonnykh kolebaniy meteorologicheskikh i geliofizicheskikh faktorov. Meta-analiz [The Dependence of Circannual Dynamics of Blood Pressure on Seasonal Fluctuations of Meteorological and Heliophysical Factors. Meta-Analysis]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*, 2019, vol. 24, no. 1, pp. 80–93. DOI: [10.15829/1560-4071-2019-1-80-93](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-80-93)
31. Cowperthwaite M.C., Burnett M.G. The Association Between Weather and Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage: An Analysis of 155 US Hospitals. *Neurosurgery*, 2011, vol. 68, no. 1, pp. 132–139. DOI: [10.1227/NEU.0b013e3181fe23a1](https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3181fe23a1)
32. Monteiro A., Carvalho V., Velho S., Sousa C. The Accuracy of the Heat Index to Explain the Excess of Mortality and Morbidity During Heat Waves – a Case Study in a Mediterranean Climate. *Bull. Geogr. Soc. Econ. Ser.*, 2013, vol. 20, pp. 71–84. DOI: [10.2478/bog-2013-0012](https://doi.org/10.2478/bog-2013-0012)
33. Guo Y., Gasparini A., Li S., Sera F., Vicedo-Cabrera A.M., de Sousa Zanotti Stagliorio Coelho M., Saldiva P.H.N., Lavigne E., Tawatsupa B., Punnasiri K., Overcenco A., Correa P.M., Ortega N.V., Kan H., Osorio S., Jaakkola J.J.K., Rytö N.R.I., Goodman P.G., Zeka A., Michelozzi P., Scortichini M., Hashizume M., Honda Y., Seposo X., Kim H., Tobias A., Íñiguez C., Forsberg B., Åström D.O., Guo Y.L., Chen B.Y., Zanobetti A., Schwartz J., Dang T.N., Van D.D., Bell M.L., Armstrong B., Ebi K.L., Tong S. Quantifying Excess Deaths Related to Heatwaves Under Climate Change Scenarios: A Multicountry Time Series Modelling Study. *PLoS Med*, 2018, vol. 15, no. 7. Art. no. e1002629. DOI: [10.1371/journal.pmed.1002629](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002629)
34. Berko J., Ingram D.D., Saha S., Parker J.D. Deaths Attributed to Heat, Cold, and Other Weather Events in the United States, 2006–2010. *Natl. Health Stat. Rep.*, 2014, no. 76, pp. 1–15.
35. Hanzlíková H., Plavcová E., Kynčl J., Kříž B., Kyselý J. Contrasting Patterns of Hot Spell Effects on Morbidity and Mortality for Cardiovascular Diseases in the Czech Republic, 1994–2009. *Int. J. Biometeorol.*, 2015, vol. 59, no. 11, pp. 1673–1684. DOI: [10.1007/s00484-015-0974-1](https://doi.org/10.1007/s00484-015-0974-1)
36. Urban A., Davidková H., Kyselý J. Heat- and Cold-Stress Effects on Cardiovascular Mortality and Morbidity Among Urban and Rural Populations in the Czech Republic. *Int. J. Biometeorol.*, 2014, vol. 58, no. 6, pp. 1057–1068. DOI: [10.1007/s00484-013-0693-4](https://doi.org/10.1007/s00484-013-0693-4)
37. Huang Q., Lin S.-W., Hu W.-P., Li H.-Y., Yao P.-S., Sun Y., Zeng Y.-L., Huang Q.-Y., Kang D.-Z., Wu S.-Y. Meteorological Variation Is a Predisposing Factor for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A 5-Year Multicenter Study in Fuzhou, China. *World Neurosurg.*, 2019, vol. 132, pp. e687–e695. DOI: [10.1016/j.wneu.2019.08.048](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.08.048)
38. Kellogg M., Petrov D., Agarwal N., Patel N.V., Hansberry D.R., Agarwal P., Brimacombe M., Gandhi C.D., Prestigiacomo C. Effects of Meteorological Variables on the Incidence of Rupture of Intracranial Aneurysms in Central New Jersey. *J. Neurol. Surg. A Cent. Eur. Neurosurg.*, 2017, vol. 78, no. 3, pp. 238–244. DOI: [10.1055/s-0036-1594308](https://doi.org/10.1055/s-0036-1594308)
39. Kato N., Hasegawa T., Iizuka H., Kato T., Yamamoto T., Torii J. Meteorological Factors That Affect Stroke Onset. *No Shinkei Geka*, 2018, vol. 46, no. 6, pp. 481–489. DOI: [10.11477/mf.1436203757](https://doi.org/10.11477/mf.1436203757)
40. Li Y., Zhou Z., Chen N., He L., Zhou M. Seasonal Variation in the Occurrence of Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *Environ. Geochem. Health*, 2019, vol. 41, no. 5, pp. 2113–2130. DOI: [10.1007/s10653-019-00265-y](https://doi.org/10.1007/s10653-019-00265-y)
41. Neidert M.C., Sprenger M., Mader M., Esposito G., Hosp J.A., Bozinov O., Regli L., Burkhardt J.-K. A High-Resolution Analysis on the Meteorological Influences on Spontaneous Intracerebral Hemorrhage Incidence. *World Neurosurg.*, 2017, vol. 98, pp. 695–703.e19. DOI: [10.1016/j.wneu.2016.12.006](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.12.006)
42. de Steenhuijsen Piters W.A.A., Algra A., van den Broek M.F.M., Dorhout Mees S.M., Rinkel G.J.E. Seasonal and Meteorological Determinants of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Neurol.*, 2013, vol. 260, no. 2, pp. 614–619. DOI: [10.1007/s00415-012-6687-z](https://doi.org/10.1007/s00415-012-6687-z)
43. Salam A., Kamran S., Bibi R., Korashy H.M., Parray A., Mannai A.A., Ansari A.A., Kanikicharla K.K., Gashi A.Z., Shuaib A. Meteorological Factors and Seasonal Stroke Rates: A Four-Year Comprehensive Study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2019, vol. 28, no. 8, pp. 2324–2331. DOI: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.05.032](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.05.032)
44. Wang X., Cao Y., Hong D., Zheng D., Richtering S., Sandset E.C., Leong T.H., Arima H., Islam S., Salam A., Anderson C., Robinson T., Hackett M.L. Ambient Temperature and Stroke Occurrence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2016, vol. 13, no. 7. Art. no. 698. DOI: [10.3390/ijerph13070698](https://doi.org/10.3390/ijerph13070698)

45. Schuld J., Kollmar O., Schuld S., Schommer K., Richter S. Impact of Meteorological Conditions on Abdominal Aortic Aneurysm Rupture: Evaluation of an 18-Year Period and Review of the Literature. *Vasc. Endovasc. Surg.*, 2013, vol. 47, no. 7, pp. 524–531. DOI: [10.1177/1538574413497109](https://doi.org/10.1177/1538574413497109)
46. Baño-Ruiz E., Abarca-Olivas J., Duarte-Clemente J.M., Ballenilla-Marco F., García P., Botella-Asunción C. Influence of the Atmospheric Pressure and Other Variable Weather on the Incidence of the Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocirugia (Astur.)*, 2010, vol. 21, no. 1, pp. 14–21.
47. Opacic D., Ilic N., Sladojevic M., Schönleitner P., Markovic D., Kostic D., Davidovic L. Effects of Atmospheric Pressure Dynamics on Abdominal Aortic Aneurysm Rupture Onset. *Vasa*, 2018, vol. 47, no. 2, pp. 137–142. DOI: [10.1024/0301-1526/a000681](https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000681)
48. Wu Z., Li Y., Zhou W., Ji C., Zhao H., Liu X., Han Y. Seasonal Incidence of Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm and the Influence of Atmospheric Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Biometeorol.*, 2018, vol. 62, no. 9, pp. 1733–1743. DOI: [10.1007/s00484-018-1573-8](https://doi.org/10.1007/s00484-018-1573-8)
49. Velichkovskiy B.T. Prichiny i mekhanizmy nizkogo koeffitsienta ispol'zovaniya kisloroda v legkikh cheloveka na Kraynem Severe [Low Coefficient Causes and Mechanisms of Using Oxygen in Human Lungs in the Far North]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya RAMN*, 2013, no. 2-2, pp. 97–101.
50. Lai P.M.R., Dasenbrock H., Du R. The Association Between Meteorological Parameters and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Nationwide Analysis. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 11. Art. no. e112961. DOI: [10.1371/journal.pone.0112961](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112961)
51. Gill R.S., Hambridge H.L., Schneider E.B., Hanff T., Tamargo R.J., Nyquist P. Falling Temperature and Colder Weather Are Associated with an Increased Risk of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg.*, 2013, vol. 79, no. 1, pp. 136–142. DOI: [10.1016/j.wneu.2012.06.020](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.06.020)
52. Ayrapetova N.S., Badalov N.G., Uyanaeva A.I., Rassulova M.A. Vliyanie klimato-pogodnykh faktorov na formirovanie meteopaticheskikh reaktsiy u bol'nykh s bronkhoobstruktivnymi zabolevaniyami [Influence of Climatic and Weather Factors on the Formation of Meteoropathic Reactions in Patients with Broncho-Obstructive Diseases]. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*, 2010, vol. 39, no. 5, pp. 26–28.
53. Sokolov V.A. Meteopaticheskii displasticheskiy sindrom kak proyavlenie stromal'no-parenkhimatoznykh vzaimodeystviy soedinitel'noy tkani u bol'nykh s somaticheskimi i revmaticheskimi zabolevaniyami [Meteoropathic Dysplastic Syndrome as a Manifestation of Stromal-Parenchymal Interactions of Connective Tissue in Patients with Somatic and Rheumatic Diseases]. *Meditsinskiy al'manakh*, 2014, no. 5, pp. 184–186.
54. Bazhenov A.A., Averina A.S., Prikop M.V. Vliyanie geliogeofizicheskikh faktorov na zdorov'e cheloveka [Influence of Heliogeophysical Factors on Human Health]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya RAMN*, 2016, no. 6, pp. 125–129.
55. Mikhailova Z.D., Klimkin P.F., Shalenkova M.A., Manyukova E.T., Gaidash S.P. Evaluation of Significance of Melatonin and Some Atmospheric and Heliogeophysical Factors for Patients with Acute Coronary Syndrome. *Klinicheskaya meditsina*, 2017, vol. 95, no. 10, pp. 888–893 (in Russ.). DOI: [10.18821/0023-2149-2017-95-10-888-893](https://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-10-888-893)
56. Rakhmanin Yu.A., Bobrovnikskii I.P., Yakovlev M.Yu. Scientific, Organizational and Methodological Approaches to the Formation and Implementation of Programs to Counter the Adverse Effects of Global Climate Changes on the Population Health of the Russian Federation. *Gigiena i sanitariya*, 2018, vol. 97, no. 11, pp. 1005–1010 (in Russ.). DOI: [10.18821/0016-9900-2018-97-11-1005-10](https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-11-1005-10)

Corresponding author: Sergey Noskov, address: ul. 2-ya Sovetskaya 4, St. Petersburg, 191036, Russian Federation; e-mail: sergeinoskov@mail.ru

For citation: Noskov S.N., Buzinov R.V., Syurin S.A., Eremin G.B., Karelin A.O., Gudkov A.B., Popova O.N., Nikanov A.N. Current Views on the Impact of Terrestrial and Space Weather on Human Health (Review). *Journal of Medical and Biological Research*, 2023, vol. 11, no. 2, pp. 232–247. DOI: [10.37482/2687-1491-Z143](https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z143)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z143

*Sergey N. Noskov**/** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7971-4062>
*Roman V. Buzinov** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8624-6452>
*Sergey A. Syurin** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0275-0553>
*Gennadiy B. Eremin** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1629-5435>
*Aleksandr O. Karelin**** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2467-7887>
*Andrey B. Gudkov***** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5923-0941>
*Ol'ga N. Popova***** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0135-4594>
*Aleksandr N. Nikanov** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3335-4721>

*The Northwest Public Health Research Center
(St. Petersburg, Russian Federation)

**North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
(St. Petersburg, Russian Federation)

***Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University
(St. Petersburg, Russian Federation)

****Northern State Medical University
(Arkhangelsk, Russian Federation)

CURRENT VIEWS ON THE IMPACT OF TERRESTRIAL AND SPACE WEATHER ON HUMAN HEALTH (Review)

It is known that terrestrial and space weather can have a significant impact on the functional state of the body, including in the form of meteoropathic reactions, acute illness or recurrence of chronic diseases. It seems necessary to analyse studies that have established cause-and-effect relationships between natural-climatic factors and morbidity in order to determine the contribution of natural factors to public health risks and to identify priority indicators in order to improve social and hygienic monitoring. This article analyses scientific papers published in 2000–2021. Based on the search results in open data sources, 153 full-text publications were selected, of which 56 fully met the criteria for inclusion in a systematic review. We found that the most frequently studied natural and climatic factors were atmospheric temperature and humidity, atmospheric pressure, air velocity, solar activity, atmospheric electricity, and variations in Earth's magnetic field, including their frequency and combined effects. The objects of research were mainly patients with circulatory diseases: hypertension, ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, and aortic aneurysms. However, according to the results of the studies, none of the factors can be clearly linked to the onset or development of the above diseases. This can be explained by the differences in the climatic conditions of the studies, by the cross-effect of meteorological and heliogeophysical factors, by sex and age differences of the studied groups, and by the influence of confounding factors such as diet, lifestyle, socioeconomic status, and bad habits. Thus, an integrated approach to the analysis of the accumulated data is required to improve our knowledge about the impact of terrestrial and space weather on humans. In order to effectively prevent and predict the development of weather-related health disorders, the key natural factors should be included into the system of social and hygienic monitoring.

Keywords: *terrestrial weather, space weather, natural climatic factors, weather-related reactions, weather-related health disorders, meteoropathy prevention.*

Received 10 January 2023
Accepted 17 April 2023
Published 18 April 2023

Поступила 10.01.2023
Принята 17.04.2023
Опубликована 18.04.2023

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

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

Общие требования

Тексты представляются в электронном виде. Для этого необходимо зайти на сайт журнала <https://vestnikmed.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 журнала <https://vestnikmed.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.