

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109941>

# Физиологический статус девушек репродуктивного возраста в условиях техногенного воздействия на Кольском Севере

Н.К. Белишева<sup>1</sup>, А.А. Мартынова<sup>1</sup>, А.В. Коровкина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Центр медико-биологических проблем адаптации человека в Арктике, филиал Федерального исследовательского центра «Кольский научный центр Российской академии наук», Апатиты, Российская Федерация;

<sup>2</sup> Федеральный исследовательский центр «Кольский научный центр Российской академии наук», Апатиты, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Нарушения репродуктивного здоровья у девушек-подростков на Кольском Севере, отсутствие исследований физиологического статуса девушек репродуктивного возраста, проживающих на территории с высокой загрязненностью пылевыми частицами апатит-нефелиновой руды, определяют актуальность данного исследования, предполагающего выявление индикаторов преморбидного состояния.

**Цель.** Оценка физиологического статуса девушек репродуктивного возраста, проживающих в условиях хронического стресса, который обусловлен воздействием техногенной и арктической среды; выявление возможных донозологических отклонений как индикаторов преморбидного состояния.

**Методы.** Проведено обсервационное, продольное аналитическое, панельное исследование, включающее три «волны» наблюдений (2019, 2020, 2021 год), в котором участвовали 54 студентки медицинского колледжа 16–20 лет, проживающих в г. Апатитах. Физиологический статус оценивали с применением внутригруппового перцентильного распределения значений показателей на основании содержания гормонов гипоталамо-гипофизарно-адренотропной системы, метаболитов перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты, витамина D, липидов, углеводов. Статистическую значимость различий между показателями выявляли на основе сравнения двух зависимых переменных с помощью критерия Вилкоксона.

**Результаты.** У более чем 25% девушек выявлены отклонения от оптимальных значений показателей физиологического состояния, которые проявились в возрастании секреции адренотропного гормона, кортизола, тиреотропного гормона, в снижении концентрации соматотропного гормона, тироксина, в заниженном содержании ферментов антиоксидантной защиты. Обнаружен гиповитаминоз витамина D у 95%, низкие значения липопротеинов низкой плотности — у 50% девушек.

**Заключение.** Донозологические отклонения физиологического статуса в условиях техногенного загрязнения свидетельствуют об угнетении защитных систем организма, служат предикторами заболеваемости и подлежат индивидуальной коррекции.

**Ключевые слова:** физиологический статус; репродуктивный возраст; Кольский Север.

## Как цитировать:

Белишева Н.К., Мартынова А.А., Коровкина А.В. Физиологический статус девушек репродуктивного возраста в условиях техногенного воздействия на Кольском Севере // Экология человека. 2022. Т. 29, № 12. С. 889–900. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109941>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109941>

# Physiological status of reproductive age girls under conditions of technogenic impact in the Kola North

Natalia K. Belisheva<sup>1</sup>, Alla A. Martynova<sup>1</sup>, Anna V. Korovkina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research Centre for Human Adaptation in the Arctic, Branch of the Federal Research Centre "Kola Science Centre of the Russian Academy of Science", Apatity, Russian Federation;

<sup>2</sup> Federal Research Centre "Kola Science Centre of the Russian Academy of Science", Apatity, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** An investigation to determine the reproductive health disorders commonly found in adolescent females residing in the North peninsula of Kola, Russia. Insubstantial studies on the physiological status of the reproductive aged females living in a territory that has become highly polluted due to the dust particles of apatite-nepheline ore, determines the relevance of this study and involves the identification of indicators of premorbid state.

**AIM:** To examine the physiological status of reproductive aged females living under chronic stress condition caused by exposure to both anthropogenic as well as Arctic environment with an objective to reveal possible pre-nosological deviations as indicators of premorbid state.

**MATERIAL AND METHODS:** We conducted an observational, longitudinal analytic "3 waves" panel study (2019, 2020, 2021) involving 54 female students 16–20 years old from medical college in the city of Apatity, Russia. Physiological status was assessed in accordance with the content of hypothalamic-pituitary-adrenocortical system hormones, metabolites of lipid peroxidation, antioxidant protection, vitamin D, lipids, and carbohydrates using percentile distribution of indicator values. Significance of the differences was determined by comparative analysis of two dependent variables using the Wilcoxon criterion.

**RESULTS:** Deviations from the optimal values of physiological state indicators were revealed in more than 25% of the females, which manifested themselves in increased secretion of adrenocorticotrophic hormone, cortisol, thyrotrophic hormone, and depleting secretion of somatotrophic hormone, thyroxine with reduced content of antioxidant protection enzymes. In 95% of females, hypovitaminosis of vitamin D was detected whereas 50% of females were found with diminished values of low-density lipoproteins.

**CONCLUSION:** Pre-nosological deviations of the physiological status in the conditions of technogenic pollution testify to the oppression of the body's protective systems and are predictors of morbidity and are subject to individual correction.

**Key words:** physiological status; reproductive age; the Kola North.

## To cite this article:

Belisheva NK, Martynova AA, Korovkina AV. Physiological status of reproductive age girls under conditions of technogenic impact in the Kola North. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2022;29(12):889–900. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109941>

Received: 20.08.2022

Accepted: 07.12.2022

Published online: 05.01.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Сложившаяся в России социально-демографическая ситуация характеризуется катастрофическим снижением репродуктивного здоровья населения, выраженным уже в подростковом возрасте [1, 2], и требует систематических исследований по оценке физиологического статуса молодёжи репродуктивного возраста с целью выявления донологических нарушений и своевременной их коррекции. Особенно это касается девушек репродуктивного возраста, формирующих репродуктивный потенциал нации [3].

Физиологический статус организма во многом зависит от качества окружающей среды, обусловленного в значительной мере климатогеографическими и техногенными воздействиями [4, 5]. Так, Г.Ф. Янковской [6] показано, что в условиях Кольского Заполярья и токсичного загрязнения окружающей среды становление репродуктивной функции девочек отличалось высокой частотой различных нарушений, в разы превышающих соответствующие показатели в РФ. Оказалось, что только 36,3% девочек-подростков не имели отклонений в соматополовом развитии, а у 53,7% девочек выявлена гипофункция яичников [6]. При изучении структуры врождённых пороков развития у детей на Кольском Севере V.A. Postoev с соавт. [7] выявили существенное превышение распространённости врождённых пороков развития мочеполовой системы, превышающей соответствующие среднеевропейские показатели. Эти данные свидетельствуют о том, что девушек репродуктивного возраста, проживающих в условиях Кольского Заполярья, правомерно относить к группе риска [6]. Вместе с тем, несмотря на выявленные уже в подростковом возрасте проблемы, связанные с репродуктивным здоровьем девушек, проживающих на Кольском Севере, до сих систематических исследований физиологического статуса этой категории населения в Мурманской области не проводилось.

Подтверждением вклада техногенной компоненты состояния окружающей среды в здоровье населения Мурманской области являются исследования [8], в которых показана связь между территориальной заболеваемостью детского и подросткового населения и характером контаминации среды. Выявлено, что территорией с критической заболеваемостью детского и подросткового населения является Апатитско-Кировский район, характеризующийся высокой степенью пыления отходов по переработке апатит-нефелиновой руды [8] в хвостохранилище апатит-нефелиновой обогатительной фабрики (АНОФ-2) и содержанием других токсических соединений в различных средах. Показано, что уже в дошкольном возрасте детский организм в г. Апатитах аккумулирует элементы из пылевых частиц минералов, входящих в состав апатит-нефелиновой руды [8], которая характеризуется исключительно высокой концентрацией SrO и повышенным содержанием редкоземельных элементов [9]. А это значит, что формирование организма девушек репродуктивного

возраста на этих территориях происходит и происходило в условиях хронического воздействия пылевых частиц. Опасность пылевых частиц для здоровья человека подтверждена рядом исследований [10–12]. Поэтому хроническая экспозиция детского и юношеского населения Апатитско-Кировского района к мелкодисперсным пылевым частицам должна отразиться на их физиологическом статусе.

Хроническое раздражение систем организма воздействующими агентами различной природы (стрессорами), включая пылевые частицы, запускает в организме процессы адаптации, направленные на поддержание его жизнеспособности путём изменения физиологического статуса (состояние аллостаза [13]). Однако, если доза воздействия превышает адаптивные возможности организма в рамках аллостаза, то может наступить фаза истощения, которая предшествует заболеваниям. Предикторами адаптивной стадии истощения могут служить уровни метаболитов, которые характеризуют реакции стресса, развивающиеся по стандартному сценарию [14–16].

Этот сценарий реализуется через универсальные механизмы регуляции ответа на стресс: симпатoadреналовую и гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальную системы (ГГАС) [14–17]. Активация ГГАС (оси стресса) сопровождается регулируемой адренкортикотропным гормоном (АКТГ) гипофиза секрецией глюкокортикоидов корой надпочечников. Конечными гормонами ГГАС являются глюкокортикоиды, среди которых ведущее значение имеет главный гормон стресса — кортизол. Метаболический эффект глюкокортикоидов проявляется в мобилизации энергетических ресурсов путём изменения процессов углеводного, липидного, белкового и электролитного обмена. Они влияют на генную активность и на многие специфические реакции, развивающиеся в ответ на действие раздражителей [18]. Выявлено сходство в связывании кортизола и витамина D с ядерными рецепторами [19], а также то, что витамин D может регулировать ось стресса [20]. Чрезмерное и/или продолжительное воздействие повреждающих агентов может привести к нарушению в работе ГГАС [17, 21].

Гормоны стресса (глюкокортикоиды) воздействуют также на функции щитовидной железы (ЩЖ), понижая уровень тиреотропного гормона (ТТГ) и тем самым побуждая ЩЖ к избыточному синтезу гормонов трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4). Контррегулятором функции ЩЖ может выступать витамин D. В работе [22] показано, что у здоровых людей оптимальная функция ЩЖ обусловлена взаимодействием между витамином D (25(OH)D с содержанием >125 нмоль/л в сыворотке крови) и другим лигандом ядерного рецептора — ТТГ.

Полноценный участник биохимической реализации стресса — соматотропный гормон (СТГ), который ускоряет мобилизацию жиров, в связи с чем в крови повышается концентрация свободных жирных кислот и глюкозы [23].

К неспецифическим биохимическим процессам, определяющим реактивность организма при действии стрессоров, относятся перекисное окисление липидов (ПОЛ) и антиоксидантная защита (АОЗ), представляющие собой единую систему и обеспечивающие окислительно-восстановительный гомеостаз на оптимальном для целостного организма уровне [3, 24], где показателем интенсивности окислительного стресса является уровень малонового диальдегида (МДА) — конечного продукта ПОЛ [3].

Противодействие окислительному стрессу (гиперпродукции активных форм кислорода), возникающему вследствие воздействия разнообразных агентов, включая промышленные загрязнения [25], оказывает антиоксидантная система [3, 25, 26]. Важную роль при этом играют антиоксидантные ферменты: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионзависимые ферменты [3, 26], пероксиредоксины — новый класс интенсивно исследуемых тиолзависимых ферментов-антиоксидантов [27].

Таким образом, уровень метаболитов и их соотношение, отражающие защитные реакции на стресс, могут служить характеристиками физиологического статуса организма в условиях техногенного воздействия и предикторами стадии истощения.

**Цель исследования** состояла в оценке физиологического статуса организма девушек репродуктивного возраста, проживающих в условиях хронического стресса, который обусловлен воздействием техногенной и арктической среды, и в выявлении возможных донозологических отклонений как индикаторов преморбидного состояния.

Задачи исследования: оценка содержания гормонов «оси стресса»: ТТГ, Т4, АКТГ, СТГ, кортизола в сыворотке (плазме) крови; характеристика системы ПОЛ–АОЗ по содержанию МДА, СОД, каталазы, пероксиредоксина 6 (PRDX6); оценка содержания витамина D, глюкозы, кальция, щелочной фосфатазы (ЩФ), креатинина, продуктов липидного метаболизма, иммуноглобулина A (IgA).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обсервационное, продольное аналитическое, панельное исследование [28], включающее три волны наблюдений: 2019 год (ноябрь), 2020 год (ноябрь), 2021 год (апрель). В исследовании принимали участие сотрудники и студенты медицинского колледжа г. Апатиты (94 человека), поэтому исходно оно проводилось методом сплошной выборки, после чего из числа участников были исключены лица женского пола старше 20 лет и все лица мужского пола. В итоге в 2019 году сформирована когорта девушек в возрасте 16–20 лет ( $n=54$ ), численность которой при исследовании в 2020 году сократилась на 30% ( $n=38$ ), а в 2021 году — еще на 37% относительно 2020 года ( $n=24$ ) — так называемое явление истощения выборки, снижающее статистическую мощность исследования [28].

На момент исследования все девушки были здоровы и, в соответствии с опросом, не имели хронических заболеваний. Соматометрические показатели включали измерение роста, веса и вычисление индекса массы тела (ИМТ).

Весь комплекс обследований выполняли с соблюдением норм и правил биомедицинской этики, представленных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2013). Работа одобрена Этическим комитетом Центра медико-биологических проблем адаптации человека в Арктике, филиала Федерального исследовательского центра «Кольский научный центр Российской академии наук» (протокол заседания ЛЭК НИЦ МБП КНЦ РАН № 2/2019 от 9 сентября 2019 г.). Все участники дали письменное информированное согласие на добровольное участие в исследованиях.

Биохимические показатели изучали на образцах сыворотки и плазмы крови, которые после забора крови из вены оставляли на 2 ч для свёртывания при комнатной температуре (или на ночь при  $-4^{\circ}\text{C}$ ) до центрифугирования (20 мин при ускорении 1000 g). Концентрацию ТТГ (мкМЕ/л) определяли с применением набора реагентов «ТиреоидИФА–ТТГ» («Алкор Био», Россия) для количественного сэндвич-варианта иммуноферментного анализа (ИФА); концентрацию свободного тироксина (Т4, пмоль/л) в сыворотке крови вычисляли с применением набора реагентов «ТиреоидИФА–свободный Т4» («Алкор Био», Россия) для количественного конкурентного твёрдофазного ИФА; концентрацию АКТГ (пг/мл) определяли методом твёрдофазного иммунохемилюминесцентного анализа; измерение концентрации кортизола (нмоль/л) и СТГ (мМЕ/л) в крови проводили методом твёрдофазного ИФА с использованием наборов компании «ХЕМА» (Россия). Содержание витамина D (25(OH)D, нг/мл (нмоль/л)) исследовали с применением набора реагентов ELISA kit (Cloud-Clone Corp., США) посредством ИФА в плазме крови. Концентрацию IgA (г/л) оценивали с применением ИФА на микропланшетном фотометре Stat fax 2100 (Awareness Technology, США). Концентрацию МДА (нг/мл), СОД (нг/мл), каталазы (нг/мл), PRDX6 (нг/мл) определяли с применением набора реагентов производства Cloud-Clone Corp. (США) методом ИФА в сыворотке крови. Концентрацию глюкозы (ммоль/л) в плазме крови определяли энзиматическим колориметрическим методом (глюкозооксидазный (GOD–PAP) метод); триглицеридов (ммоль/л) — методом GPO–PAP; липопротеинов высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л), холестерина общего (ммоль/л) в крови — энзиматическим колориметрическим методом. Содержание липопротеинов низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л) рассчитывали по формуле:  $\text{ЛПНП} = \text{ХСО} - \text{ЛПВП} - (0,45 \times \text{ТГЛ})$ , где ХСО — холестерин общий, ТГЛ — триглицериды. Концентрацию кальция (Са, ммоль/л) определяли унифицированным колориметрическим методом (с орто-крезолфталейн комплексом)

с применением реактивов производства «НПФ Абрис+» (Россия); содержание ЩФ (МЕ/л) измеряли колориметрическим методом с *p*-нитрофенилфосфатом; концентрацию креатинина (ммоль/л) — кинетическим методом при длине волны 490–510 нм.

При **статистическом анализе** использовали пакет программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Нормальность распределения значений исследуемых показателей проверяли с применением критериев Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерия Шапиро–Уилка. Значимость различий между показателями выявляли на основе сравнения двух зависимых переменных с применением критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони (снижение критического уровня значимости *p* до 0,017).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Соматометрическая характеристика девушек, участвующих в исследовании

Для оценки внутригруппового распределения значений показателей физиологического статуса был использован перцентильный метод, который в данном случае даёт более детальную характеристику представителей исследуемой когорты. Распределение соматометрических показателей девушек, участвующих в панельных исследованиях, приведено в табл. 1. Можно видеть, что ИМТ у более чем 75% девушек соответствует критерию нормы, и лишь у 10% незначительно превышает референсные значения. Это означает, что соматический статус девушек, отражённый в данных показателях, не может являться причиной отклонений других показателей физиологического статуса от референсных значений.

### Изменение физиологического статуса девушек в последовательных наблюдениях

Оценка нормальности распределения исследуемых показателей выявила, что только для Са и гормона Т4 нулевая гипотеза не может быть отклонена. Распределение значений остальных показателей отклоняется от нормального. Именно поэтому, а также в соответствии с характером панельных исследований [28] для выявления значимости различий между идентичными показателями, измеренными по единому протоколу в различные периоды исследования (2019, 2020, 2021 год), использована непараметрическая статистика со сравнением двух зависимых переменных на основе критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони.

**Изменение физиологического статуса девушек с 2019 по 2020 год.** Следует подчеркнуть, что оценка физиологического статуса девушек в 2019 и в 2020 году проходила в один и тот же месяц (ноябрь), что свидетельствует о сопоставимости сезонных вкладов в их физиологическое состояние. Однако летний период, сопровождаемый пылевыми «бурями» со спорадическим

возрастанием в атмосфере Апатитов высокотоксических пылевых частиц, мог бы внести определённый вклад в физиологическое состояние девушек репродуктивного возраста.

В табл. 1 показано, что медианные значения гормона ТТГ оси стресса у девушек в 2020 году возросли с 2,04 до 2,69 мкМЕ/л, что составляет увеличение на 24,2% относительно предыдущего года. Более того, если в 2019 году у 25% девушек концентрация ТТГ приблизилась к верхним референсным значениям, а у 10% превысила таковые, то в 2020 году у более чем 25% девушек концентрация ТТГ существенно превысила референсные значения. При этом у 25% девушек в 2020 году концентрация гормона Т4 оказалась на нижней границе референсных значений и ниже.

Наряду с изменениями в содержании ТТГ в 2020 году относительно уровней 2019 года у девушек в плазме крови увеличилась концентрация глюкозы (медианные значения — 4,75 против 4,35 ммоль/л в 2019 году). Причём, если в 2019 году она не выходила за пределы референсных значений, то в 2020 году у более чем 10% девушек содержание глюкозы превышало норму.

В 2020 году у девушек также изменилась концентрация ЩФ, креатинина, общего холестерина, ЛПВП и ЛПНП соответственно, коэффициента атерогенности, IgA. И если характер изменений в концентрации ЩФ, скорее всего, отражает возрастные особенности, то возрастание медианных значений креатинина на 16,3%, а также приближение его значений у 25% девушек к верхним границам нормы свидетельствует об интенсификации процессов белкового распада. В целом значимые изменения в значениях показателей физиологического состояния в 2020 году носят негативный характер: превышение референсных значений уровня общего холестерина у более чем 10% девушек, снижение концентрации ЛПВП и возрастание — ЛПНП с повышением коэффициента атерогенности, снижение концентрации IgA.

**Изменение физиологического статуса девушек с ноября 2020 по апрель 2021 года.** Сравнительная оценка физиологического состояния девушек в осенний (2020 год) и весенний (2021 год) периоды позволила избежать экспозиции к токсическому воздействию пылевых частиц, отсутствующих в атмосфере в период экранирования поверхности Земли снежным покровом.

Установлено, что не имеется статистически значимых различий в концентрации основного гормона оси стресса — кортизола — в крови у девушек в 2020 и в 2021 году (табл. 2). Однако у более чем 25% девушек независимо от сезона года (ноябрь, апрель) регистрируется превышение его референсных значений. Стойкое сохранение высоких значений кортизола в различные сезоны года свидетельствует, что для 25% девушек в исследуемой когорте характерно состояние реакции повышенной активации, которая может перейти в реакцию истощения и привести к срыву адаптации. Дополнительным подтверждением активации оси стресса служат повышенные



**Таблица 1.** Перцентильное распределение значений показателей физиологического статуса девушек репродуктивного возраста ( $n=38$ ) при панельном исследовании в 2019 и 2020 году  
**Table 1.** Percentile distribution of the values of indicators of the physiological status of girls of reproductive age ( $n=38$ ) in a panel study conducted during 2019 and 2020

Показатели Variables	2019						2020						Р P	Референсные значения Reference values
	10	25	50	75	90		10	25	50	75	90			
	15	16	16	16	17	17	16	17	17	17	18	18	0,000000	—
Возраст, лет   Age, years	15	16	16	16	17	17	16	17	17	17	18	18	0,000000	—
Рост, см   Height, cm	156,0	161,0	164,0	168,0	171,0		—	—	—	—	—	—	—	—
Масса тела, кг   Weight, kg	49,0	53,0	58,5	64,0	78,0		—	—	—	—	—	—	—	—
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>   BMI, kg/m <sup>2</sup>	18,5	19,9	21,2	24,3	27,6		—	—	—	—	—	—	—	18,5–24,9
ТТГ, мкМЕ/л   TSH, $\mu$ U/l	1,35	1,69	2,04	3,03	4,00		1,53	1,93	2,69	4,07	5,31	5,31	0,014541	0,3–3,5
Т4, пмоль/л   T4, pmol/l	—	—	—	—	—		9,90	10,50	12,65	14,50	17,10	17,10	—	10,3–24,5
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	3,90	4,0	4,35	4,80	5,0		4,0	4,40	4,75	5,10	5,60	5,60	0,000747	3,3–5,6
ЩФ, МЕ/л   ALP, IU/l	126,0	143,0	176,50	195,0	262,0		108,0	124,0	143,0	165,0	189,0	189,0	0,000246	50–290
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, $\mu$ mol/l	56,0	60,0	64,50	69,0	75,0		69,0	73,0	77,0	80,0	86,0	86,0	0,000000	44–88
Са, ммоль/л   Ca, mmol/l	2,0	2,10	2,16	2,30	2,40		2,03	2,13	2,19	2,29	2,40	2,40	0,191824	2,15–2,50
ХСО, ммоль/л   TC, mmol/l	3,50	3,90	4,10	4,30	4,50		3,60	3,90	4,30	4,80	5,30	5,30	0,005016	<5,17
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	0,45	0,60	0,76	1,0	1,20		0,50	0,60	0,70	0,80	1,0	1,0	0,095533	0,15–1,71
ЛПВП, ммоль/л   HDL, mmol/l	1,90	2,10	2,48	2,76	3,20		1,40	1,60	1,80	2,0	2,30	2,30	0,000000	>1,68
ЛПНП, ммоль/л   LDL, mmol/l	0,40	0,80	1,20	1,50	1,80		1,30	1,50	1,98	2,80	3,0	3,0	0,000000	1,66–3,34
КА, ммоль/л   AC, mmol/l	0,20	0,40	0,60	0,90	1,30		0,80	0,95	1,38	1,90	2,20	2,20	0,000001	<3
IgA, г/л   IgA, g/l	1,70	1,90	2,20	3,0	3,30		1,40	1,60	1,80	2,30	2,90	2,90	0,002813	1,2–5,4

Примечание: значимость различий двух зависимых переменных оценивалась с применением критерия Вилкоксона. ХСО — холестерин общий. КА — коэффициент атерогенности. Остальные сокращения см. в тексте.

Notes: the significance of differences between the two dependent variables was assessed using the Wilcoxon test. BMI — body mass index; TSH — thyroid stimulating hormone; T4 — thyroxine; ALP — alkaline phosphatase; HDL — high density lipoprotein; LDL — low density lipoprotein; AC — atherogenic coefficient; TC — total cholesterol.

**Таблица 2.** Перцентильное распределение значений показателей физиологического статуса девушек репродуктивного возраста ( $n=24$ ) при панельном исследовании в 2020 и в 2021 году  
**Table 2.** Percentile distribution of the values of indicators of the physiological status of girls of reproductive age ( $n=24$ ) in a panel study conducted during 2020 and 2021

Показатели Variables	2020					2021					p	Референсные значения Reference values
	10	25	50	75	90	10	25	50	75	90		
Возраст, лет   Age, years	16	17	17	17	18	17	17	17	18	19	0,005062	—
АКТГ, пг/мл   ACTH, pg/ml	—	—	—	—	—	12,08	16,69	32,30	45,32	80,44	—	9,0–52,0
Кортизол, нмоль/л   Cortisol, nmol/l	406,0	515,50	588,50	615,0	644,0	346,0	422,0	560,0	617,50	638,0	0,440454	140–600
СТГ, мМЕ/л   GH, mIU/l	0,49	0,78	1,40	4,36	6,35	—	—	—	—	—	—	<20
СОД, нг/мл   SOD, ng/ml	0,14	0,23	0,30	0,39	0,47	0,16	0,35	0,62	0,79	0,95	0,003175	0,156–10,0
Каталаза, нг/мл	0,35	0,40	0,46	0,66	0,95	—	—	—	—	—	—	0,312–20,0
МДА, нг/мл   MDA, ng/ml	777,0	931,50	1049,0	1141,50	1308,0	1015,0	1043,0	1067,0	1081,0	1111,0	0,520317	24,7–2000,0
PRDX6, нг/мл   PRDX6, ng/ml	1,80	2,15	2,65	3,25	3,70	0,80	0,85	1,20	1,55	1,90	0,000018	0,312–20,0
Витамин D, нг/мл   Vitamin D, ng/ml	12,60	14,05	17,75	21,10	23,40	8,70	9,55	15,70	23,40	29,12	0,188751	30–50
Витамин Д, нмоль/л Vitamin D, nmol/l	31,50	35,10	44,40	52,80	58,50	21,75	23,90	39,20	58,50	72,80	—	>75
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	4,40	4,50	4,80	5,25	5,60	4,0	4,20	4,30	4,75	5,10	0,007764	3,3–5,6
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/l	73,0	75,50	78,0	83,0	87,0	65,0	67,0	70,50	76,50	85,0	0,005387	44–88
Са, ммоль/л   Ca, mmol/l	2,07	2,13	2,19	2,29	2,41	1,89	1,95	2,05	2,24	2,40	0,017047	2,15–2,5
ХСО, ммоль/л   TC, mmol/l	3,60	3,90	4,25	4,80	5,40	3,39	3,64	4,10	4,45	5,01	0,483928	<5,17
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	0,50	0,60	0,70	0,80	1,0	0,28	0,42	0,68	0,85	1,17	0,415482	0,15–1,71
ЛПВП, ммоль/л   HDL, mmol/l	1,50	1,70	1,90	2,20	2,30	1,48	1,72	1,96	2,14	2,64	0,198544	>1,68
ЛПНП, ммоль/л   LDL, mmol/l	1,30	1,40	1,83	2,75	3,0	1,08	1,44	1,80	2,20	2,59	0,277606	1,66–3,34
КА, ммоль/л   AC, mmol/l	0,70	0,85	1,30	1,80	2,10	0,72	0,89	1,0	1,42	1,70	0,120864	<3
IgA, г/л   IgA, g/l	1,40	1,65	1,80	2,30	2,60	1,49	1,64	1,86	2,01	2,34	0,943057	1,2–5,4

Примечание: значимость различий двух зависимых переменных оценивалась с применением критерия Вилкоксона.

КА — коэффициент атерогенности. Остальные сокращения см. в тексте.

Note: the significance of the differences between the two dependent variables was assessed using the Wilcoxon test. AC — coefficient of atherogenicity; ACTH — adrenocorticotrophic hormone; GH — growth hormone; SOD — superoxide dismutase; MDA — malondialdehyde; HDL — high density lipoprotein; LDL — low density lipoprotein.

концентрации АКТГ в сыворотке крови у девушек в 2021 году. К сожалению, содержание АКТГ в 2020 году не представлялось возможным определить (по не зависящим от нас причинам).

Предвестником реакции истощения служит также низкая концентрация СТГ, который является полноценным участником биохимической реализации стресса [23]. Содержание СТГ у девушек оказалось ниже средних референсных значений, а у 25% из них приблизилось (0,5–0,8 мМЕ/л) к нижней границе референсных значений. Косвенным свидетельством уменьшения энергетического ресурса является также снижение концентрации в плазме глюкозы, креатинина, Са, витамина D.

Содержание витамина D (см. табл. 2) выражено в двух единицах измерения: нг/мл (лабораторные измерения) и нмоль/л (единицы, принятые в зарубежных публикациях) [29]. Оказалось, что у 95% обследуемых девушек в разной степени выражен дефицит витамина D [29] — как в 2020, так и в 2021 году. Вероятно, с дефицитом витамина D ассоциировано и низкое содержание Са у 50% девушек (1,89–2,05 ммоль/л в 2021 году).

Оценка состояния системы ПОЛ–АОЗ по содержанию МДА и ферментов АОЗ (PRDX6, COD, каталазы) показывает, что содержание МДА в 2020 и в 2021 годах значительно не различается и соответствует референсным значениям. Концентрация СОД хоть и возросла в 2021 году, но тем не менее находится на низком уровне, не достигающем медианных значений референсного оптимума, практически у всех обследованных девушек, так же как каталазы и PRDX6. И более того, несмотря на низкие значения PRDX6 в 2020 году, его содержание в 2021 году ещё и снизилось на 54,7%. Таким образом, выявлено, что система антиоксидантной защиты у девушек репродуктивного возраста, проживающих в условиях хронического стресса, который обусловлен воздействием техногенной и арктической среды, находится на очень низком уровне.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка физиологического статуса девушек репродуктивного возраста позволила выявить ранние изменения в состоянии организма, возникающие под воздействием окружающей среды (вероятно, обусловленные в том числе и пылевыми частицами). Косвенным свидетельством возможной роли пылевых частиц в изменении показателей физиологического статуса девушек репродуктивного возраста служит изменение показателей в период проведения исследований в ноябре 2020 года, чему предшествовал летний период, который в Апатитах сопровождается пылевыми «бурями», оказывающими существенное влияние на физиологическое состояние детского и подросткового населения [8]. И поэтому изменение физиологического статуса у девушек в 2020 году относительно 2019 года могло бы в какой-то мере являться следствием токсического воздействия пылевых частиц в летний период.

Индикатором изменений физиологического статуса и предиктором заболеваемости служат уровни метаболитов оси стресса и системы ПОЛ–АОЗ, имеющих граничные и выходящие за пределы референсного диапазона значения. Не исключено, что причиной в изменении физиологического статуса организма девушек в ноябре 2020 года могла быть экспозиция организма к воздействию пылевых частиц в течение лета и начала осени этого года в сочетании с другими агентами. Мы видим, что в 2020 году по сравнению с 2019 годом у более чем 25% девушек репродуктивного возраста концентрация ТТГ возросла на 24,2%, а IgA — снизилась на 18,2%. IgA является показателем гуморального иммунитета и представляет собой класс антител А, обеспечивающих местный иммунитет. Снижение содержания IgA свидетельствует о недостаточности гуморального и местного иммунитета и может быть связано с токсическим воздействием среды [30].

Возрастание секреции гормонов оси стресса, таких как АКТГ, кортизол, ТТГ, и снижение — СТГ и Т4 свидетельствует о воздействии на организм сильного раздражителя (стрессора), в результате чего длительное напряжение приводит к угнетению защитных систем организма [16]. Это проявляется в повышенной секреции глюкокортикоидных гормонов, в снижении активности ЩЖ и половых желёз, в угнетении тимико-лимфатической системы, системы соединительной ткани, иммунной системы [16]. Об угнетении защитных систем организма у девушек репродуктивного возраста свидетельствуют также заниженное содержание ферментов АОЗ, не достигающее оптимальных значений, гиповитаминоз витамина D у 95% девушек, низкие значения ЛПНП у 50% девушек. Иными словами, содержание метаболитов, характеризующих эффективность механизмов развития защитно-приспособительных реакций в ответ на действие токсических агентов, у более чем 25% девушек выходит за границы оптимума.

Последствия таких изменений могут влиять на различные системы организма, приводя к ожирению, артериальной гипертензии, иммунодефициту, к нарушениям водно-электролитного баланса и продукции гонадотропного и половых гормонов, к формированию внепанкреатической формы вторичного сахарного диабета [17, 18, 21]. Дефицит витамина D может приводить к нарушению костного метаболизма, гомеостаза кальция и фосфора [29]. Наши данные подтвердили выводы, сделанные в работе [6], что девочек и девушек-подростков, проживающих в условиях Кольского Заполярья, необходимо относить к группе риска. Это следует из факта, что у более чем 25% девушек в исследуемой когорте выявлены изменения в содержании метаболитов защитной системы организма, что косвенным образом свидетельствует о снижении репродуктивного здоровья.

Полученные результаты позволяют в исследуемой когорте сформировать группу риска для углублённого обследования и дальнейшей коррекции преморбидного



состояния, выполняя таким образом задачи персонифицированного подхода в медицине.

**Ограничения исследования.** В работе не удалось выявить тренды в изменении ряда показателей в силу неравных ежегодных возможностей одновременного их измерения. В дальнейшем предполагается продолжить исследования, организовать консультации и персональную коррекцию выявленных нарушений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые выполнена оценка физиологического статуса однородной когорты девушек репродуктивного возраста, проживающих в условиях техногенного загрязнения среды на Кольском Севере, и выявлены донозологические изменения, подлежащие своевременной коррекции. Показано, что у более чем 25% обследованных девушек физиологический статус свидетельствует о преморбидном состоянии, предваряющем адаптивную стадию истощения.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

**Вклад авторов:** Н.К. Белишева внесла существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретацию, статистическую обработку данных, подготовила первый вариант статьи; А.А. Мартынова организовала обследование и сбор данных в единую базу, внесла вклад в обсуждение результатов; А.В. Коровкина проводила измерения, участвовала в получении первичных результатов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Authors' contribution:** N.K. Belisheva contributed significantly to the concept and design of the study, analysis and interpretation, statistical processing of data, and prepared the first version of the

article; A.A. Martynova organized the survey and data collection into a single database, contributed to the discussion of results; A.V. Korovkina conducted measurements and participated in obtaining the primary results. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

**Финансирование исследования.** Публикация поддержана грантом, полученным НИЦ МБП КНЦ РАН на тему «The contribution of reproductive health and the quality of the Arctic environment to the Wellbeing of the Kola Sami», софинансируемого через сквозные фонды Международного арктического научного комитета (IASC) при участии Рабочих групп IASC: по социальным и гуманитарным вопросам (SHWG) и Международной научной инициативы в Российской Арктике (ISIRA). Исследование выполнено в рамках НИР № 122022200516-5 по теме «Изучение особенностей территориальной заболеваемости населения репродуктивного возраста в Арктической зоне Российской Федерации с выявлением факторов, воздействующих на основные функциональные системы организма, и разработка комплексных методов для снижения негативного воздействия экстремальных условий среды».

**Funding sources.** The publication was supported by a grant received by RCHAA KSC RAS on "The contribution of reproductive health and the quality of the Arctic environment to the Wellbeing of the Kola Sami", co-funded through cross-cutting funds of the International Arctic Science Committee (IASC) with the participation of IASC Working Groups: Social and Humanitarian Issues (SHWG) and International Science Initiative in the Russian Arctic (ISIRA). The research has been carried out within research work No. 122022200516-5 "Study of features of territorial morbidity of population of reproductive age in the Arctic zone of Russian Federation with the reveal of factors which influence the main functional systems of the body and the development of complex methods for decrease of negative influence of extreme environmental conditions".

**Конфликт интересов.** Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

**Competing interests.** The authors declare no competing interests.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Соколовская Т.А. Гендерные аспекты репродуктивного здоровья детей Российской Федерации // Профилактическая и клиническая медицина. 2014. № 2. С. 19–25.
2. Григорьев Ю.А., Соболева С.В. Репродуктивное здоровье как качественная характеристика популяции // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2013. № 3-2. С. 157–161.
3. Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А., Даренская М.А., Влазов Б.Я. Окислительный стресс как неспецифическое патогенетическое звено репродуктивных нарушений (обзор) // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2012. Т. 32, № 1. С. 58–66.
4. Дерягин Г.Б., Сидоров П.И., Соловьёв А.Г. Особенности полового созревания женщин — европеоидов и уральских монголоидов на Севере России // Сексология и сексopatология. 2005. № 4. С. 37–41.
5. Белишева Н.К. Вклад высокоширотных гелиогеофизических агентов в заболеваемость населения Евро-Арктического региона // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2014. № 2. С. 5–11.
6. Янковская Г.Ф. Репродуктивное здоровье женщин различных возрастных групп, проживающих в условиях Кольского Заполярья : дис. ... канд. мед. наук. Петрозаводск, 2009. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/reproduktivnoe-zdorove-zhenshchikh-razlichnykh-vozrastnykh-grupp-prozhivayushchikh-v-usloviya>
7. Postoev V.A., Nieboer E., Gribovski A.M., et al. Prevalence of birth defects in an Arctic Russian setting from 1973 to 2011: a register-based study // Reprod Health. 2015. Vol. 12, N 3. doi: 10.1186/1742-4755-12-3
8. Belisheva N.K. Comparative analysis of morbidity and elemental composition of hair among children living on different territories of the Kola North. In: Frank-Kamenetskaya O., Vlasov D.,

- Panova E., Lessovaia S., editors. Processes and phenomena on the boundary between biogenic and abiogenic nature. Lecture notes in Earth system sciences. Cham : Springer, 2020. P. 803–827. doi: 10.1007/978-3-030-21614-6\_43
9. Когарко Л.Н. Редкоземельный потенциал апатита в месторождениях и отходах производства апатито-нефелиновых руд Хибинского массива // Труды Ферсмановской научной сессии ГИ КНЦ РАН. 2019. № 16. С. 271–275. doi: 10.31241/FNS.2019.16.055
  10. Петров С.Б. Эколого-эпидемиологическая оценка влияния взвешенных веществ в атмосферном воздухе на развитие болезней системы кровообращения // Экология человека. 2011. № 2. С. 3–7.
  11. Jedrychowski W.A., Perera F.P., Spengler J.D., et al. Intrauterine exposure to fine particulate matter as a risk factor for increased susceptibility to acute broncho-pulmonary infections in early childhood // *Int J Hyg Environ Health*. 2013. Vol. 216, N 4. P. 395–401. doi: 10.1016/j.ijheh.2012.12.014
  12. Kassomenos P.A., Dimitriou K., Paschalidou A.K. Human health damage caused by particulate matter PM10 and ozone in urban environments: the case of Athens, Greece // *Environ Monit Assess*. 2013. Vol. 185, N 8. P. 6933–6942. doi: 10.1007/s10661-013-3076-8
  13. McEwen B.S., Wingfield J.C. What's in a name? Integrating homeostasis, allostasis and stress // *Horm Behav*. 2010. Vol. 57, N 2. P. 105–111. doi: 10.1016/j.yhbeh.2009.09.011
  14. Selye H. Stress without distress. Philadelphia, USA : Lippincott, 1974. 171 p.
  15. Larzelere M.M., Jones G.N. Stress and health // *Prim Care*. 2008. Vol. 35, N 4. P. 839–856. doi: 10.1016/j.pop.2008.07.011
  16. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма / отв. ред. А.Б. Коган. Ростов-на-Дону : Издательство Ростовского университета, 1990. 223 с.
  17. Kino T., Charmandari E., Chrousos G.P. Disorders of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system. In: G. Fink, D.W. Pfaff, J. Levine, editors. *Handbook of neuroendocrinology*. USA, NY : Academic Press, 2012. P. 639–657.
  18. Pearson-Murphy B.E. Glucocorticoids, overview. In: G. Fink, editor. *Encyclopedia of stress (second edition)*. USA : Academic Press, 2007. P. 198–210.
  19. Smolders J., Schuurman K.G., van Strien M.E., et al. Expression of vitamin D receptor and metabolizing enzymes in multiple sclerosis-affected brain tissue // *J Neuropathol Exp Neurol*. 2013. Vol. 72, N 2. P. 91–105. doi: 10.1097/NEN.0b013e31827f4fcc
  20. Rolf L., Damoiseaux J., Huitinga I., et al. Stress-axis regulation by vitamin D3 in multiple sclerosis // *Front Neurol*. 2018. Vol. 9. P. 263. doi: 10.3389/fneur.2018.00263
  21. Кубасов П.В. Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды // Вестник Российской академии медицинских наук. 2014. Т. 69, № 9–10. С. 102–109. doi: 10.15690/vramn.v69i9-10.1138
  22. Mirhosseini N., Brunel L., Muscogiuri G., Kimball S. Physiological serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with improved thyroid function-observations from a community-based program // *Endocrine*. 2017. Vol. 58, N 3. P. 563–573. doi: 10.1007/s12020-017-1450-y
  23. Говорова Л.В., Алексеева Л.А., Вильниц А.А., и др. Влияние кортизола и соматотропного гормона на развитие оксидативного стресса у детей при критических состояниях инфекционной природы // Журнал инфектологии. 2014. Т. 6, № 2. С. 25–31.
  24. Ruder E.H., Hartman T.J., Goldman M.B. Impact of oxidative stress on female fertility // *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009. Vol. 21, N 3. P. 219–222. doi: 10.1097/gco.0b013e32832924ba
  25. Vallyathan V., Shi X. The role of oxygen free radicals in occupational and environmental lung diseases // *Environ Health Perspect*. 1997. Vol. 105, Suppl 1. P. 165–177. doi: 10.1289/ehp.97105s1165
  26. Донцов В.И., Крутько В.Н., Мрикаев Б.М., Уханов С.В. Активные формы кислорода как система: значение в физиологии, патологии и естественном старении // Труды Института системного анализа Российской академии наук. 2006. Т. 19. С. 50–69.
  27. Новоселов В.И. Роль пероксиредоксина при окислительном стрессе в органах дыхания // Пульмонология. 2012. № 1. С. 83–87.
  28. Холматова К.К., Гржибовский А.М. Панельные исследования и исследования тренда в медицине и общественном здравоохранении // Экология человека. 2016. Т. 23, № 10. С. 57–63. doi: 10.33396/1728-0869-2016-10-57-63
  29. Wahl D.A., Cooper C., Ebeling P.R., et al. A global representation of vitamin D status in healthy populations // *Arch Osteoporos*. 2012. Vol. 7. P. 155–172. doi: 10.1007/s11657-012-0093-0
  30. Добродеева Л.К., Жилина Л.П. Иммунологическая реактивность, состояние здоровья населения Архангельской области. Екатеринбург : УрО РАН, 2004. 229 с.

## REFERENCES

1. Sokolovskaya T.A. Gender aspects of reproductive health of children in the Russian Federation. *Preventive and Clinical Medicine*. 2014;(2):19–25. (In Russ).
2. Grigoryev Yu.A., Soboleva S.V. Reproductive health as qualitative population characteristics. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2013;(3-2):157–161. (In Russ).
3. Kolesnikova L.I., Grebenkina L.A., Darenskaya M.A., Vlasov B.Y. Oxidative stress as nonspecific pathogenetic link of reproductive disorders (systematic review). *The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;32(1):58–66. (In Russ).
4. Deryagin G.B., Sidorov P.I., Soloviev A.G. Puberty features of European and Ural-Mongol women In the North of Russia. *Seksologiya i seksopatologiya*. 2005;(4):37–41. (In Russ).
5. Belisheva N.K. Contribution of high latitude heliogeophysical agents in the morbidity of the population of the Euro-Arctic region. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2014;(2):5–11. (In Russ).
6. Jankovskaja G.F. *Reproduktivnoe zdorov'e zhenshhin razlichnykh vozrastnykh grupp, prozhivajushhih v usloviyah Kol'skogo Zapol'jar'ja*. [dissertation]. Petrozavodsk; 2009. Available from: <https://www.dissercat.com/content/reproduktivnoe-zdorov>

- ove-zhenshchin-razlichnykh-vozrastnykh-grupp-prozhivayushchikh-v-usloviya (In Russ).
7. Postoev VA, Nieboer E, Grijbovski AM, et al. Prevalence of birth defects in an Arctic Russian setting from 1973 to 2011: a register-based study. *Reprod Health*. 2015;12(3). doi: 10.1186/1742-4755-12-3
  8. Belisheva NK. Comparative analysis of morbidity and elemental composition of hair among children living on different territories of the Kola North. In: Frank-Kamenetskaya O, Vlasov D, Panova E, Lessovaia S, editors. *Processes and Phenomena on the Boundary Between Biogenic and Abiogenic Nature. Lecture notes in Earth system sciences*. Cham: Springer; 2020. P. 803–827. doi: 10.1007/978-3-030-21614-6\_43
  9. Kogarko LN. Rare-Earth potential of Apatite in deposits and wastes of apatite-nepheline ore production of the Khibiny massif. *Fersmanovskaja nauchnaja sessija GI KNC RAN*. 2019;(16):271–275. (In Russ). doi: 10.31241/FNS.2019.16.055
  10. Petrov SB. Jekologo-jepidemiologicheskaja ocenka vlijaniya vzveshennykh veshchestv v atmosfernom vozduhe na razvitie boleznej sistemy krovoobrashchenija. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2011;(2):3–7. (In Russ).
  11. Jedrychowski WA, Perera FP, Spengler JD, et al. Intrauterine exposure to fine particulate matter as a risk factor for increased susceptibility to acute broncho-pulmonary infections in early childhood. *Int J Hyg Environ Health*. 2013;216(4):395–401. doi: 10.1016/j.ijheh.2012.12.014
  12. Kassomenos PA, Dimitriou K, Paschalidou AK. Human health damage caused by particulate matter PM<sub>10</sub> and ozone in urban environments: the case of Athens, Greece. *Environ Monit Assess*. 2013;185(8):6933–6942. doi: 10.1007/s10661-013-3076-8
  13. McEwen BS, Wingfield JC. What's in a name? Integrating homeostasis, allostasis and stress. *Horm Behav*. 2010;57(2):105–111. doi: 10.1016/j.yhbeh.2009.09.011
  14. Selye H. Stress without distress. Philadelphia, USA: Lippincott; 1974. 171 p.
  15. Larzelere MM, Jones GN. Stress and health. *Prim Care*. 2008;35(4):839–856. doi: 10.1016/j.pop.2008.07.011
  16. Garkavi LH, Kvakina EB, Ukolova MA. *Adaptacionnye reakcii i rezistentnost' organizma*. Kogan AB, editor. Rostov-on-Don: Izdatel'stvo Rostovskogo universiteta; 1990. 223 p. (In Russ).
  17. Kino T, Charmandari E, Chrousos GP. Disorders of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system. In: Fink G, Pfaff DW, Levine J, editors. *Handbook of Neuroendocrinology*. USA, NY: Academic Press; 2012. P. 639–657.
  18. Pearson-Murphy BE. Glucocorticoids, overview. In: Fink G, editor. *Encyclopedia of stress (second edition)*. USA: Academic Press; 2007. P. 198–210.
  19. Smolders J, Schuurman KG, van Strien ME, et al. Expression of vitamin D receptor and metabolizing enzymes in multiple sclerosis-affected brain tissue. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2013;72(2):91–105. doi: 10.1097/NEN.0b013e31827f4fcc
  20. Rolf L, Damoiseaux J, Huitinga I, et al. Stress-axis regulation by vitamin D3 in multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2018;9:263. doi: 10.3389/fneur.2018.00263
  21. Kubasov RV. Hormonal changes in response to extreme environment factors. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2014;69(9–10):102–109. (In Russ). doi: 10.15690/vramn.v69i9-10.1138
  22. Mirhosseini N, Brunel L, Muscogiuri G, Kimball S. Physiological serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with improved thyroid function-observations from a community-based program. *Endocrine*. 2017;58(3):563–573. doi: 10.1007/s12020-017-1450-y
  23. Govorova LV, Alexeyeva LA, Vilnits AA, et al. Influence of cortisol and somatotrophic hormone on oxidative stress development in children with critical conditions of neuroinfectious diseases. *Jurnal Infektologii*. 2014;6(2):25–31. (In Russ).
  24. Ruder EH, Hartman TJ, Goldman MB. Impact of oxidative stress on female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21(3):219–222. doi: 10.1097/gco.0b013e32832924ba
  25. Vallyathan V, Shi X. The role of oxygen free radicals in occupational and environmental lung diseases. *Environ Health Perspect*. 1997;105(Suppl. 1):165–177. doi: 10.1289/ehp.97105s1165
  26. Doncov VI, Krut'ko VN, Mrikaev BM, Uhanov SV. Aktivnye formy kisloroda kak sistema: znachenie v fiziologii, patologii i estestvennom starenii. *Trudy Instituta sistemnogo analiza Rossijskoj akademii nauk*. 2006;19:50–69. (In Russ).
  27. Novoselov VI. Rol' peroksiredoksinov pri okislitel'nom stresse v organah dyhanija. *Pul'monologija*. 2012;(1):83–87. (In Russ).
  28. Kholmatova KK, Grijbovski AM. Panel- and trend studies in medicine and public health. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2016;23(10):57–63. (In Russ). doi: 10.33396/1728-0869-2016-10-57-63
  29. Wahl DA, Cooper C, Ebeling PR, et al. A global representation of vitamin D status in healthy populations. *Arch Osteoporos*. 2012;7:155–172. doi: 10.1007/s11657-012-0093-0
  30. Dobrodeeva LK, Zhilina LP. *Immunologicheskaja reaktivnost', sostojanie zdorov'ja naselenija Arhangel'skoj oblasti*. Ekaterinburg: UrO RAN; 2004. 229 p. (In Russ).

## ОБ АВТОРАХ

**\*Белишева Наталья Константиновна**, д.б.н.;  
адрес: Россия, 184209, Апатиты, Академгородок, 41а;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5504-2983>;  
eLibrary SPIN: 8833-5720;  
e-mail: [natalybelisheva@mail.ru](mailto:natalybelisheva@mail.ru)

**Мартынова Алла Александровна**, к.б.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0701-8698>;  
eLibrary SPIN: 7211-3236;  
e-mail: [martynovaalla@medknc.ru](mailto:martynovaalla@medknc.ru)

**Коровкина Анна Викторовна**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4097-6521>;  
eLibrary SPIN: 7710-3826;  
e-mail: [dokktoir@list.ru](mailto:dokktoir@list.ru)

## AUTHORS INFO

**\*Natalia K. Belisheva**, MD, Dr. Sci. (Biol.);  
address: 41a Akademgorodok, 184209, Apatity, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5504-2983>;  
eLibrary SPIN: 8833-5720;  
e-mail: [natalybelisheva@mail.ru](mailto:natalybelisheva@mail.ru)

**Alla A. Martynova**, MD, Cand. Sci. (Biol.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0701-8698>;  
eLibrary SPIN: 7211-3236;  
e-mail: [martynovaalla@medknc.ru](mailto:martynovaalla@medknc.ru)

**Anna V. Korovkina**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4097-6521>;  
eLibrary SPIN: 7710-3826;  
e-mail: [dokktoir@list.ru](mailto:dokktoir@list.ru)

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author