

ЭКОЛОГИЯ

Ч Е Л О В Е К А

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

10.2020

Учредитель — федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Северный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Основан в 1994 году

Основным направлением деятельности журнала является публикация научных исследований, посвященных проблемам экологии человека и имеющих как фундаментальное, так и прикладное значение. В журнале публикуются оригинальные статьи, обзоры и краткие сообщения по всем аспектам экологии человека и общественного здоровья. Предназначен для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций.

Главный редактор — А. М. Гржибовский (Архангельск)

Заместители главного редактора: А. Б. Гудков (Архангельск), И. Б. Ушаков (Москва)

Научный редактор — П. И. Сидоров (Архангельск)

Международный редактор — Й. О. Одланд (Норвегия)

Ответственный секретарь — О. Н. Попова (Архангельск)

Редакционный совет: И. Н. Болотов (Архангельск), Р. В. Бузинов (Архангельск), П. Вейхе (Фарерские острова), М. Гисслер (Финляндия/Швеция), Л. Н. Горбатова (Архангельск), А. В. Грибанов (Архангельск), Р. Джонсон (США), Н. В. Доршакова (Петрозаводск), П. С. Журавлев (Архангельск), Н. В. Зайцева (Пермь), А. Ингве (Швеция), Р. Каледене (Литва), В. А. Карпин (Сургут), П. Ф. Кiku (Владивосток), П. Магнус (Норвегия), В. И. Макарова (Архангельск), А. Л. Максимов (Магадан), А. О. Марьяндышев (Архангельск), И. Г. Мосягин (Санкт-Петербург), Э. Нибоер (Канада), Г. Г. Онищенко (Москва), В. И. Покровский (Москва), К. Пярна (Эстония), А. Раутио (Финляндия), Ю. А. Рахманин (Москва), Г. Роллин (ЮАР), М. Рудге (Бразилия), Й. Руис (Испания), А. Г. Соловьев (Архангельск), Г. А. Софронов (Санкт-Петербург), В. И. Торшин (Москва), Т. Н. Унгурияну (Архангельск), В. П. Чащин (Санкт-Петербург), В. А. Черешнев (Москва), З. Ши (Катар), К. Ю (Китай), К. Янг (Канада)

Редактор Н. С. Дурасова **Переводчик** О. В. Калашникова **Дизайн обложки и верстка** Г. Е. Волкова

Перепечатка текстов без разрешения журнала запрещена. При цитировании материалов ссылка на журнал обязательна

Адрес редакции и издателя: 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51.

Тел. (8182) 20-65-63; e-mail: rio@nsmu.ru; rionsmu@yandex.ru

Адрес типографии:

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51. Тел. (8182) 28-56-64, факс (8182) 20-61-90

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор) 20 марта 2020 г. Регистрационный номер ПИ № ФС77-78166

Подписано в печать 05.10.20. Дата выхода в свет 16.10.20. Формат 60×90/8. Печать цифровая.

Уч.-изд. л. 7,5. Тираж 1000 экз., зак. 2278.

Индекс 20454. Цена свободная

© Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

HUMAN E C O L O G Y

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC JOURNAL

10.2020

Publisher - Northern State Medical University
In continuous publication since 1994

Human Ecology is a peer-reviewed nationally and internationally circulated Russian journal with the main focus on research and practice in the fields of human ecology and public health. The Journal publishes original articles, reviews, short communications, educational materials and news. The primary audience of the Journal includes health professionals, environmental specialists, researchers and doctoral students. The journal is recommended by the Higher Attestation Committee of the Russian Federation for publication of materials from doctoral theses in health sciences.

Editor-in-Chief - A. M. Grijbovski (Arkhangelsk)

Deputy Editors-in-Chief: A. B. Gudkov (Arkhangelsk), I. B. Ushakov (Moscow)

Science Editor - P. I. Sidorov (Arkhangelsk)

International Editor - J. Ø. Odland (Norway)

Executive Secretary - O. N. Popova (Arkhangelsk)

Editorial Council: I. N. Bolotov (Arkhangelsk), R. V. Buzinov (Arkhangelsk), P. Weihe (Faroe Islands), M. Gissler (Finland/Sweden), L. N. Gorbatova (Arkhangelsk), A. V. Gribanov (Arkhangelsk), R. Johnson (USA), N. V. Dorshakova (Petrozavodsk), P. S. Zhuravlev (Arkhangelsk), N. V. Zaitseva (Perm), A. Yngve (Sweden), R. Kalediene (Lithuania), V. A. Karpin (Surgut), P. F. Kiku (Vladivostok), P. Magnus (Norway), V. I. Makarova (Arkhangelsk), A. L. Maksimov (Magadan), A. O. Maryandyshev (Arkhangelsk), I. G. Mosyagin (Saint Petersburg), E. Nieboer (Canada), G. G. Onishchenko (Moscow), V. I. Pokrovsky (Moscow), K. Pärna (Estonia), A. Rautio (Finland), Ya. A. Rakhmanin (Moscow), H. Rollin (South Africa), M. Rudge (Brazil), J. Ruiz (Spain), A. G. Soloviev (Arkhangelsk), G. A. Solonov (Saint Petersburg), V. I. Torshin (Moscow), T. N. Unguryanu (Arkhangelsk), V. P. Chashchin (Saint Petersburg), V. A. Chereshev (Moscow), Z. Shi (Qatar), C. Yu (China), K. Young (Canada)

Editor N. S. Durasova **Translator** O. V. Kalashnikova **Cover design and make-up** G. E. Volkova

Editorial office: Troitsky Ave. 51, 163000 Arkhangelsk, Russia.

Tel. +7 (8182) 20 65 63; email: rio@nsmu.ru; rionsmu@yandex.ru

Publisher: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Northern State Medical University»
of Ministry of Healthcare of Russian Federation

Troitsky Ave. 51, 163000 Arkhangelsk, Russia. Tel. +7 (8182) 28 56 64, fax +7 (8182) 20 61 90.

Registered by the Federal Supervision Agency for Information Technologies and Communications on 20.03.2020.

Registration number ПИ № ФС 77-78166.

Format 60×90/8. Digital printing. Index 20454. Free price

© Northern State Medical University, Arkhangelsk

СОДЕРЖАНИЕ

ЦИРКУМПОЛЯРНАЯ МЕДИЦИНА

- Бебякова Н. А., Первухина О. А.,
Фадеева Н. А., Хромова А. В.**
Полиморфизм генов *AGT*, *AGT2R1* и *NOS3* как фактор
риска развития дисбаланса вазоактивных факторов 4

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

- Степанова Г. К., Устинова М. В.**
Вегетативная регуляция сердечного ритма у студентов-якутов
с различным психофизиологическим статусом 10
- Замощина Т. А., Гостюхина А. А.,
Зайцев К. В., Жукова О. Б., Светлик М. В.,
Абдулкина Н. Г., Прокопова А. В.**
Динамика работоспособности и уровень лактата в сыворотке
крови лабораторных крыс в зависимости от сезона года 17

ЭНДОЭКОЛОГИЯ

- Зиньковская И., Ивлиева А. Л.,
Петрицкая Е. Н., Рогаткин Д. А.**
Неожиданный эффект длительного перорального приема
наночастиц серебра на рождаемость у мышей 23

ЭКОЛОГИЯ ТРУДА

- Ковалев С. П., Яшина Е. Р., Ушаков И. Б., Турзин П. С.,
Лукичев К. Е., Генералов А. В.**
Корпоративные программы укрепления профессионального
здоровья работников в Российской Федерации 31
- Шевченко О. И., Лахман О. Л.**
Особенности распределения уровня постоянного потенциала
у пациентов с вибрационной болезнью в сочетании
с метаболическими нарушениями 38

МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

- Еркудов В. О., Заславский Д. В., Пуговкин А. П.,
Матчанов А. Т., Розумбетов К. У., Даулетов Р. К.,
Есемуратова С. П., Нажимов И. И., Пузырев В. Г.**
Антропометрические характеристики молодежи
Приаралья (Узбекистан) в зависимости от степени
экологического неблагополучия территории 45

МЕТОДОЛОГИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Наркевич А. Н., Виноградов К. А., Гржибовский А. М.**
Множественные сравнения в биомедицинских исследованиях:
проблема и способы решения 55

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ *AGT*, *AGT2R1* И *NOS3* КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ДИСБАЛАНСА ВАЗОАКТИВНЫХ ФАКТОРОВ

© 2020 г. Н. А. Бебякова, О. А. Первухина, Н. А. Фадеева, А. В. Хромова

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск

Цель исследования – выявление взаимосвязи аллельных вариантов генов *AGT*, *AGT2R1* и *NOS3* с продукцией эндотелина-1 (ЭТ-1) и оксида азота (NO) у проживающих на Севере молодых людей без выявленных сердечно-сосудистых заболеваний. **Методы.** Обследованы 286 молодых людей (116 девушек и 170 юношей) – уроженцев Архангельской области, у которых методом полимеразной цепной реакции определяли SNP в генах *AGT*, *AGT2R1* и *NOS3*. Дисбаланс вазоактивных факторов выявляли по уровню оксида NO, ЭТ-1. **Результаты.** Полиморфизм T704C в гене *AGT* не сопровождался изменением уровня вазоактивных эндотелиальных факторов. Однако их продукция у гомозигот по мутантному аллелю T/T полиморфизма C521T в этом же гене была сдвинута в сторону вазоконстрикторных факторов. Уровень ЭТ-1 в группе с генотипом T/T был выше, чем в группах с генотипами C/T и C/C ($p = 0,006$ и $p = 0,04$ соответственно). У гомозигот по мутантному аллелю C/C гена *AGT2R1* концентрация ЭТ-1 была выше по сравнению с таковыми по дикому аллелю A ($p = 0,012$). У юношей с вариантом -786C/C гена *NOS3* уровень ЭТ-1 был выше, чем у лиц с вариантами C/T ($p = 0,01$) и T/T ($p = 0,07$). ЭТ-1 был выше в группе девушек гомозигот по мутантному аллелю C/C, однако статистически значимых различий не было выявлено. **Выводы.** Риск развития дисбаланса вазоактивных факторов у молодых северян без выявленной кардиоваскулярной патологии обусловлен повышением синтеза ЭТ-1 и не связан с концентрацией NO в плазме крови. Присутствие в геноме вариантов 521T/T в гене *AGT*, 1666C/C в гене *AGT2R1* и -786C/C в гене *NOS3* повышает риск развития дисбаланса вазоактивных факторов в сторону вазоконстрикторных.

Ключевые слова: оксид азота, эндотелин-1, ангиотензин-2, SNP генов

POLYMORPHISM OF *AGT*, *AGT2R1* AND *NOS3* GENES AS A RISK FACTOR FOR IMBALANCE IN VASOACTIVE FACTORS

N. A. Bebyakova, O. A. Pervukhina, N. A. Fadeeva, A. V. Khromova

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

The aim of the study was to identify associations between allelic variants of *AGT*, *AGT2R1* and *NOS3* genes with production of endothelin-1 (ET-1) and nitric oxide (NO) in young residents of the Russian North without a history of cardiovascular diseases. **Methods.** The sample consisted of 286 young adults (116 females and 170 males) born in the Arkhangelsk region. Single nucleotide polymorphisms in the *AGT*, *AGT2R1* and *NOS3* genes were determined by polymerase chain reaction (PCR). Plasma NO oxide and ET-1 levels were measured. **Results.** T704C polymorphism in *AGT* gene was not associated with the studied vasoactive endothelial factors. However, vasoactive factors production in homozygotes with mutant T/T alleles of C521T polymorphism in the same gene is shifted towards vasoconstrictive factors. The level of ET-1 in the group with T/T genotype was higher than in the groups with C/T and C/C genotypes ($p = 0.006$ and $p = 0.04$, respectively). Homozygotes with mutant C alleles of *AGT2R1* gene had higher concentration of ET-1 as compared to homozygotes with wild-type A alleles ($p = 0.012$). Young men with 786 C/C of *NOS3* gene had higher plasma concentration of ET-1 than individuals with C/T ($p = 0.01$) and T/T ($p = 0.07$). ET-1 was higher in the group of girls homozygotes with mutant C alleles, however no statistically significant differences were found. **Conclusions.** Our results suggest that the risk of imbalance in vasoactive factors in young healthy residents of the Russian North is associated with the increase in ET-1 production level, but not with NO level. The presence of 521 T/T genotype in *AGT* gene, 1666C/C in *AGT2R1* gene and -786C/C in *NOS3* gene increases the risk of vasoactive factors imbalance development towards vasoconstriction.

Key words: nitric oxide, endothelin-1, angiotensin-II, gene SNP

Библиографическая ссылка:

Бебякова Н. А., Первухина О. А., Фадеева Н. А., Хромова А. В. Полиморфизм генов *AGT*, *AGT2R1* и *NOS3* как фактор риска развития дисбаланса вазоактивных факторов // Экология человека. 2020. № 10. С. 4–9.

For citing:

Bebyakova N. A., Pervukhina O. A., Fadeeva N. A., Khromova A. V. Polymorphism of *AGT*, *AGT2R1* and *NOS3* Genes as a Risk Factor for Imbalance in Vasoactive Factors. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2020, 10, pp. 4-9.

Одним из ведущих механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время рассматривают эндотелиальную дисфункцию, ранним предиктором которой является дисбаланс продукции вазоактивных факторов [8, 9, 17]. Основные вазоактивные вещества, вырабатываемые эндотелием, — это оксид азота (NO), который является вазодилататором и приводит к расширению сосудов и снижению

тонуса сосудов, и эндотелин-1 (ЭТ-1), который в концентрациях, превышающих физиологические, активирует рецепторы на гладкомышечных клетках сосудов, вызывая стойкую вазоконстрикцию [3].

К дисбалансу вазоактивных факторов и вазоконстрикции приводит и активация ренин-ангиотензиновой системы [5, 15]. Ключевым геном ренин-ангиотензиновой системы является ген ангиотензиногена

(*AGT*), расположенный в 1-й хромосоме, кодирующий синтез ангиотензиногена (АТ), белка α -глобулиновой фракции, синтезируемого в основном клетками печени и адипоцитами жировой ткани. В гене выявлено более 40 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), но наиболее исследованными являются C521T (rs4762) и T704C (rs699), которые повышают уровень экспрессии гена, что приводит к активации ренин-ангиотензиновой системы. Выявлена взаимосвязь данных аллельных вариантов с риском развития артериальной гипертензии и другой кардиоваскулярной патологии [1, 13].

Большое внимание исследователей привлекает ген рецептора 1-го типа ангиотензина II (*AGT2R1*), расположенный в 3-й хромосоме. Через этот рецептор опосредуется сосудосуживающее действие ангиотензина 2 (АТ2), в том числе путем запуска синтеза ЭТ-1 в эндотелиальных клетках сосудов [15]. Наиболее изученным является полиморфизм A1666C (rs5186), повышающий уровень экспрессии гена и, соответственно, повышающий количество рецепторов на поверхности клеток и ассоциирующийся с сердечно-сосудистой патологией [18].

Синтез NO эндотелием контролирует эндотелиальная NO-синтаза, детерминируемая геном *NOS3*. Ген расположен в 7-й хромосоме [6]. Самым изученным к настоящему времени является полиморфизм -786T>C (rs2070774) в зоне промотора гена, который рассматривают в качестве возможного предиктора сердечно-сосудистой патологии [2, 14].

Исследования полиморфизма генов *AGT*, *AGT2R1* и *NOS3* преимущественно проводились у лиц среднего и пожилого возраста с выявленной патологией сердечно-сосудистой системы, без учета климатогеографических условий их проживания. В силу того, что экологические условия Севера оказывают значительное воздействие на функционирование сердечно-сосудистой системы [10], изучение влияния полиморфизмов данных генов на баланс вазоактивных факторов расширит представления о молекулярно-генетических детерминантах формирования эндотелиальной дисфункции в экстремальных условиях Севера и позволит осуществлять комплекс превентивных мер в отношении кардиоваскулярной патологии.

Цель исследования — выявить взаимосвязь аллельных вариантов генов *AGT*, *AGT2R1* и *NOS3* с продукцией ЭТ-1 и NO у проживающих на Севере молодых людей без выявленных сердечно-сосудистых заболеваний.

Методы

Выборка составила 286 человек (116 девушек и 170 юношей), родившихся и проживающих в Архангельской области. Средний возраст обследуемых — 19,4 года (95 % ДИ 18,5–19,9). В эксперимент не включали людей с любыми острыми и хроническими заболеваниями, а также курящих. У девушек исследования проводили на 5–7-й день овариа-

но-менструального цикла. Исключались девушки, принимающие контрацептивы.

Концентрацию NO в плазме выявляли методом Грисса. Методом иммуоферментного анализа определяли в плазме уровень ЭТ-1 и АТ2. Рассчитывали индекс соотношения вазодилатор NO/вазоконстриктор ЭТ-1 по концентрации этих факторов в крови. Данный индекс позволяет оценить баланс продукции вазоактивных эндотелиальных факторов [7]. Генотипирование SNP -786T>C в гене *NOS3*, T704C и C521T в гене *AGT*, A1666C в гене *AGT2R1* проводили методом полимеразной цепной реакции. Все материалы были собраны анонимно, с соблюдением правил биоэтики и подписанием добровольного информированного согласия. В соответствии с законом о персональных данных сведения были деперсонализованы.

Статистическую обработку результатов производили с помощью пакета программы SPSS 17. Нормальность распределения оценивали с помощью критериев Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Результаты представляли в виде медианы (Me) и первого и третьего квартилей (Q1 и Q3). Для попарного сравнения использовали критерий Манна — Уитни. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали при 0,05.

Результаты

Анализ уровня вазоактивных факторов (NO, ЭТ-1, АТ2, индекс NO/ЭТ-1) не выявил статистически значимых различий между этими показателями у молодых людей с разными генотипами по полиморфизму T704C гена *AGT* (табл. 1).

Таблица 1

Вазоактивные факторы у молодых людей с различными генотипами по полиморфизму T704C гена *AGT*, Me (Q1; Q3)

Показатель	ТТ (1)	ТС (2)	СС (3)	Значимость различий (p)
NO, мкмоль/л	20,24 (16,19; 24,19)	17,66 (15,94; 24,40)	20,72 (16,31; 25,47)	(1–2) 0,208 (1–3) 0,593 (2–3) 0,752
ЭТ-1, фмоль/мл	0,41 (0,25; 0,63)	0,42 (0,25; 0,72)	0,54 (0,32; 0,98)	(1–2) 0,955 (1–3) 0,523 (2–3) 0,493
АТ2, пг/мл	68,10 (65,40; 75,80)	65,85 (57,60; 74,73)	69,50 (56,20; 77,90)	(1–2) 0,187 (1–3) 0,083 (2–3) 0,208
NO/ЭТ-1	39,50 (21,83; 55,49)	56,31 (16,99; 79,81)	50,27 (33,21; 79,93)	(1–2) 0,402 (1–3) 0,194 (2–3) 0,754

Анализ уровня вазоактивных факторов у лиц с разными генотипами по полиморфизму C521T гена *AGT* обнаружил определенные различия (табл. 2). Уровень АТ2 был статистически значимо ниже в группе с генотипом С/С (дикая гомозигота) по сравнению с показателями в группе с генотипом Т/Т (p = 0,046). Уровень NO в сыворотке крови у лиц с разными аллельными вариантами по полиморфизму C521T статистически значимо не различался.

Таблица 2

Вазоактивные факторы у молодых людей с различными генотипами по полиморфизму C521T гена *AGT*, Ме (Q1; Q3)

Показатель	CC (1)	CT (2)	TT (3)	Значимость различий (p)
NO, мкмоль/л	18,75 (16,23; 22,62)	15,75 (10,83; 24,95)	14,26 (13,46; 14,26)	(1–2) 0,896 (1–3) 0,059 (2–3) 0,190
ЭТ-1, фмоль/мл	0,41 (0,25; 0,70)	0,48 (0,33; 0,99)	1,59 (1,17; 2,95)	(1–2) 0,096 (1–3) 0,006 (2–3) 0,004
AT2, пг/мл	68,35 (59,43; 76,18)	62,20 (52,60; 70,10)	77,60 (76,80; 81,80)	(1–2) 0,055 (1–3) 0,046 (2–3) 0,086
NO/ЭТ-1	50,37 (24,19; 78,12)	46,62 (11,14; 75,10)	12,00 (10,36; 13,50)	(1–2) 0,558 (1–3) 0,042 (2–3) 0,054

Уровень ЭТ-1 в группе с генотипом Т/Т был значительно выше, чем в группах с генотипами С/Т и С/С ($p = 0,006$ и $p = 0,04$ соответственно). Привлекает внимание то, что у гомозигот Т/Т уровень ЭТ-1 превышал верхнюю границу референсных значений (верхняя граница 1,0 фмоль/мл) [4] и был выше, чем у гомозигот С/С, в 3,9 раза, а чем у гетерозигот С/Т, – в 3,3 раза. Индекс NO/ЭТ-1 в группе с генотипом Т/Т был почти в 4 раза ниже, чем у гомозигот по дикому аллелю С/С и гетерозигот С/Т. Полученные результаты показывают, что генотип Т/Т (гомозиготы по мутантному аллелю) в гене *AGT* проявляется сдвигом баланса продукции эндотелиальных факторов в сторону вазоконстрикторных.

Анализ уровня вазоактивных факторов не выявил различий уровня NO и AT2 у лиц с разными генотипами по полиморфизму A1666C гена *AGT2R1* (табл. 3). При этом ЭТ-1 был выше у молодых людей гомозиготных по мутантному аллелю С/С по сравнению с лицами гомозиготами дикого типа ($p = 0,012$), а индекс NO/ЭТ-1 был значительно меньше, чем у лиц с вариантами А/А и А/С. Снижение индекса NO/ЭТ-1 свидетельствует об изменении продукции вазоактивных факторов эндотелием в сторону вазоконстрикторных.

Таблица 3

Вазоактивные факторы у молодых людей с различными генотипами по полиморфизму A1666C гена *AGT2R1*, Ме (Q1; Q3)

Показатель	AA (1)	AC (2)	CC (3)	Значимость различий (p)
NO, мкмоль/л	18,75 (16,23; 22,62)	15,75 (10,83; 24,95)	14,26 (13,46; 14,26)	(1–2) 0,265 (1–3) 0,211 (2–3) 0,202
ЭТ-1, фмоль/мл	0,42 (0,26; 0,76)	0,45 (0,27; 1,07)	0,87 (0,24; 0,97)	(1–2) 0,663 (1–3) 0,012 (2–3) 0,076
AT2, пг/мл (мкг/мл)	68,65 (58,78; 75,13)	68,10 (61,65; 78,40)	69,95 (51,30; 77,80)	(1–2) 0,650 (1–3) 0,941 (2–3) 0,948
NO/ЭТ-1	49,13 (22,53; 68,81)	53,85 (15,65; 82,21)	15,46 (10,36; 16,15)	(1–2) 0,820 (1–3) 0,045 (2–3) 0,094

По литературным данным [12], экспрессия гена *NOS3* модифицируется эстрогенами. В связи с этим при изучении взаимосвязи аллельных вариантов гена *NOS3* и продукции вазоактивных эндотелиальных факторов необходимо учитывать гендерные особенности. При анализе с учетом генотипа по полиморфизму -786T>C в гене *NOS3* не установлено изменений в продукции NO у юношей, но обнаружена связь варианта С/С (гомозигота по мутантному аллелю) по изучаемому полиморфизму с уровнем ЭТ-1. Юноши с этим вариантом имели максимальные показатели ЭТ-1 (табл. 4).

Таблица 4

Вазоактивные факторы у юношей с различными генотипами по полиморфизму -786T>C гена *NOS3*, Ме (Q1; Q3)

Показатель	TT (1)	CT (2)	CC (3)	Значимость различий (p)
NO, мкмоль/л	21,73 (17,61; 28,63)	21,13 (18,55; 28,23)	19,57 (18,15; 22,62)	(1–2) 0,75 (1–3) 0,06 (2–3) 0,13
ЭТ-1, фмоль/мл	0,39 (0,29; 0,57)	0,35 (0,25; 0,63)	0,66 (0,35; 0,84)	(1–2) 0,91 (1–3) 0,007 (2–3) 0,01
NO/ЭТ-1	58,9 (39,0; 100,4)	69,4 (38,4; 102,4)	29,3 (23,6; 63,6)	(1–2) 0,99 (1–3) 0,08 (2–3) 0,03

У юношей с вариантом -786C/С гена *NOS3* уровень ЭТ-1 был выше, чем у лиц с вариантами С/Т ($p = 0,01$) и Т/Т ($p = 0,07$), что свидетельствует об изменении продукции вазоактивных факторов эндотелием в сторону вазоконстрикторных и дает основания отнести данный генотип к факторам риска развития эндотелиальной дисфункции.

Анализ изучаемых вазоактивных факторов не выявил статистически значимых различий у девушек с разными генотипами по полиморфизму -786T>C в гене *NOS3* (табл. 5). Однако уровень NO и ЭТ-1 был выше в группе девушек гомозигот по мутантному аллелю С/С. У этих девушек индекс NO/ЭТ-1 был сдвинут в сторону вазоконстрикции и имел самые низкие значения по сравнению с девушками, имеющими в генотипе дикий аллель по изучаемому полиморфизму (Т/Т и С/Т).

Таблица 5

Вазоактивные факторы у девушек с различными генотипами по полиморфизму -786T>C гена *NOS3*, Ме (Q1; Q3)

Показатель	TT (1)	CT (2)	CC (3)	Значимость различий (p)
NO, мкмоль/л	13,71 (11,71; 15,72)	15,53 (13,97; 17,09)	18,24 (13,21; 23,26)	(1–2) 0,60 (1–3) 0,931 (2–3) 0,62
ЭТ-1, фмоль/мл	0,62 (0,36; 1,00)	0,84 (0,39; 1,66)	1,24 (0,28; 2,67)	(1–2) 0,410 (1–3) 0,191 (2–3) 0,481
NO/ЭТ-1	22,476 (13,11; 28,01)	19,063 (14,40; 25,22)	14,84 (8,49; 25,412)	(1–2) 0,338 (1–3) 0,502 (2–3) 0,154

Обсуждение результатов

При анализе полиморфизмов в генах *AGT*, *AGT2R1* и *NOS3* у молодых людей без выявленной кардиоваскулярной патологии установлены разная степень вовлеченности и разное функциональное значение изучаемых полиморфизмов в формировании баланса вазоактивных факторов.

Так, полиморфизм T704C в гене *AGT* не сопровождается изменением уровня вазоактивных эндотелиальных факторов, в то время как продукция вазоактивных факторов у молодых людей гомозигот по мутантному аллелю T/T полиморфизма C521T в этом же гене сдвинута в сторону вазоконстрикторных, что связано с высоким уровнем ЭТ-1, превышающим верхнюю границу нормальных показателей, и низким значением индекса NO/ЭТ-1. Известно, что AT2 через рецептор 1 типа запускает синтез ЭТ-1 [5]. Полиморфизм C521T стимулирует экспрессию гена *AGT* [11], что приводит к повышению уровня AT2, высокий уровень которого стимулирует выработку ЭТ-1, что и характеризуется как дисбаланс вазоактивных факторов.

Полиморфизм A1666C в гене рецептора 1 типа AT2 находится в 3'-нетранслируемой области гена и реализует свое влияние на экспрессию гена через микро РНК (miRNA155), которая участвует в посттранскрипционной регуляции, путем репрессии трансляции. В присутствии miRNA155 экспрессия аллеля 1666A значительно снижается, экспрессия аллеля 1666C, напротив, остается неизменной, что приводит к увеличению концентрации рецепторов 1 типа AT2, следствием этого является увеличение ЭТ-1 и формирование дисбаланса вазоактивных факторов [18].

По данным литературы [16, 19, 20], у лиц, имеющих хотя бы один аллель С по полиморфизму 786T>C в гене *NOS3*, выявлено меньшее количество мРНК и уровня NO в крови по сравнению с дикими гомозиготами. Однако у девушек гомозигот по мутантному аллелю C/C концентрация NO в фолликулярную фазу цикла имела самое высокое значение (в виде тенденции) по сравнению с группами генотипов гомозигот по аллелю T/T и гетерозигот. Поэтому можно предположить, что данный факт связан с включением в компенсаторную реакцию эстрадиола, который увеличивает уровень NO путем активации фермента *NOS3* посредством прямого фосфорилирования эстрогеновых рецепторов и дальнейшую передачу сигнала через протеинкиназные каскады, активирующие данный фермент [12]. Кроме того, возможен и геномный путь, связанный с увеличением экспрессии гена *NOS3*. При этом у девушек мутантных гомозигот наблюдается сдвиг баланса вазоактивных факторов в сторону вазоконстрикторных (высокий уровень ЭТ-1 и низкое значение индекса NO/ЭТ-1).

Различные у молодых здоровых юношей-северян варианты генотипа по полиморфизму -786T>C в гене *NOS3* не влияют на уровень продукции NO, но мутантные гомозиготы (C/C) имеют статистически

значимо более высокий уровень ЭТ-1 и низкое значение индекса NO/ЭТ-1.

Таким образом, результаты исследования показали, что риск развития дисбаланса вазоактивных факторов у молодых северян без выявленной кардиоваскулярной патологии обусловлен повышением синтеза ЭТ-1 и не связан с концентрацией NO в плазме крови. Присутствие в геноме вариантов 521T/T в гене *AGT*, 1666C/C в гене *AGT2R1* и -786C/C в гене *NOS3* повышает риск развития дисбаланса вазоактивных факторов в сторону вазоконстрикторных. Полученные результаты могут иметь значение для расчета риска формирования сердечно-сосудистой патологии уже в молодом возрасте в экстремальных условиях Севера и перехода к персонифицированной медицине.

Работа выполнена согласно государственному заданию по разделу «Наука» ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России по теме «Наследственные детерминанты вазоконстрикции» (2018–2020 годы).

Авторство

Бебякова Н. А. сформулировала концепцию статьи, провела правку окончательного ее варианта; Первухина О. А. подготовила первый вариант статьи; Фадеева Н. А. подготовила первый вариант статьи и приняла участие в ее редактировании; Хромова А. В. провела правку окончательного варианта статьи.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Бебякова Наталья Александровна — ORCID 0000-0002-9346-1898; SPIN 6326-5523

Первухина Ольга Андреевна — ORCID 0000-0002-7585-0793; SPIN 8954-4349

Фадеева Наталья Алексеевна — ORCID 0000-0001-7588-4929; SPIN 1375-7904

Хромова Анна Владимировна — ORCID 0000-0001-6440-4061; SPIN 6279-5445

Список литературы

1. Атаманчук А. А., Кузьмина Л. П., Хотулева А. Г., Коляскина М. М. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии гипертонической болезни у работающих, подвергающихся воздействию физических факторов // Медицина труда и промышленная экология. 2019. № 59 (12). С. 972–977.
2. Бебякова Н. А., Фадеева Н. А., Хромова А. В. Влияние полиморфизма -786T>C гена eNOS на параметры гемодинамики у девушек // Журнал микро-биологических исследований. 2018. Т. 6, № 3. С. 205–214.
3. Голивец Т. П., Дубоносова Д. Г., Осипова О. А., Петрова Г. Д. Эффекты эндотелина-1 в развитии и прогрессировании метаболического синдрома и других социально-значимых неинфекционных заболеваний (обзор литературы) // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. 2017. № 19 (268), выпуск 39. С. 5–20.
4. Дремина Н. Н., Шурыгин М. Г., Шурыгина И. А. Эндотелины в норме и патологии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 10. С. 210–214.
5. Корякина Л. Б., Пивоваров Ю. И., Курильская Т. Е., Сергеева А. С. Бабушкина И. Б. Дисфункция сосудистого

эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2013. № 2 (90). С. 165–170.

6. Кравченко Н. А., Ярмыш Н. В. Регуляция экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и дисфункция сосудистого эндотелия при сердечно-сосудистой патологии // Цитология и генетика. 2008. Т. 42, № 4. С. 69–81.

7. Лямина С. В., Лямина Н. П., Сенчихин В. Н., Додина К. А. Эндотелиальные биомаркеры — потенциальные индикаторы клинического течения артериальной гипертензии у пациентов молодого возраста // Артериальная гипертензия. 2010. Т. 16, № 3. С. 261–265.

8. Пизов Н. А., Пизов А. В., Скачкова О. А., Пизова Н. В. Эндотелиальная функция в норме и при патологии // Медицинский совет. 2019. № 6. С. 154–159.

9. Радайкина О. Г., Власов А. П., Мышкина Н. А. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы // Ульяновский медико-биологический журнал. 2018. № 4. С. 8–17.

10. Хаснулин В. И., Артамонова О. Г., Хаснулина А. В., Павлов А. Н. Адаптивные типы мобилизации приспособительных резервов организма и устойчивость к артериальной гипертензии на Севере // Экология человека. 2014. № 7. С. 24–29.

11. Barbalic M., Skaric-Juric T., Cambien F., Barbaux S., Poirier O., Turek S., Vrhovski-Hebrang D., Cubrilo-Turek M., Rudan I., Rudan P. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system and early development of hypertension. // Am. J. Hypertens. 2006. Vol. 19. P. 837–842.

12. Duckles S. P., Miller V. M. Hormonal modulation of endothelial NO production // Pflügers Arch. Eur. J. Physiol. 2010. Vol. 459 (6). P. 841–851.

13. Khatami M., Heidari M., Hadadzaden M., Scheiber-Mojdehkar B., Bitaraf Sani M., Houshmand M. Simultaneous Genotyping of the rs4762 and rs699 Polymorphisms in Angiotensinogen Gene and Correlation with Iranian Cad Patient's with Novel Hexa-primer ARMS-PCR // Iran J. Public Health. 2017. Vol. 46 (6). P. 811–819.

14. Li J., Wu X., Li X., Feng G., He L., Shi Y. The Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Is Associated with Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis // Cardiology. 2010. Vol. 116. P. 271–278.

15. Mendoza A., Lazartigues E. The compensatory rennin-angiotensin system in the central regulation of arterial pressure: new avenues and new challenges // Ther. Adv. Cardiovas. Dis. 2015. Vol. 9 (4). P. 201–208.

16. Miyamoto Y., Saito Y., Nakayama M. et al. Replication protein A1 reduces transcription of the endothelial nitric oxide synthase gene containing a -786T>C mutation associated with coronary spastic angina // Hum. Mol. Genet. 2000. Vol. 9 (18). P. 2629–2637.

17. Mudau M., Genis A., Locher A., Strijdom H. Endothelial dysfunction the early predictor of atherosclerosis // Cardiovasc. J. Afr. 2012. Vol. 23 (4). P. 222–231.

18. Praveen S., Christelle B., Maryline G., Gregory R. Grant, Samuel Deutsch, Terry S. Elton, Artemis G. Hatzigeorgiou, and Stylianos E. Antonarakis. Human microRNA-155 on Chromosome 21 Differentially Interacts with Its Polymorphic Target in the AGTR1 // The American Journal of Human Genetics. 2007. Vol. 81. P. 405–415.

19. Vecoli C. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in cardiovascular disease // Vitam Horm. 2014. Vol. 96. P. 387–406.

20. Yaghoubi A. R., Khaki-Khatibi F. T-786C single-nucleotide polymorphism (sNP) of endothelial nitric oxide

synthase gene and serum level of vascular endothelial relaxant factor (VeRF) in nondiabetic patients with coronary artery disease // African Journal of Biotechnology. 2012. Vol. 11 (93). P. 15945–15949.

References

1. Atamanchuk A. A., Kuz'mina L. P., Khotuleva A. G., Kolyaskina M. M. Polymorphism of genes of renin-angiotensin-aldosterone system in the development of hypertension in workers exposed to physical factors. *Meditina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2019, 59 (12), pp. 972–977. [In Russian]

2. Bebyakova N. A., Fadeeva N. A., Khromova A. V. Influence of polymorphism -786T> C of the eNOS gene on hemodynamic parameters of girls. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy* [Journal of Medical and Biological Research]. 2018, 6 (3), pp. 205–214. [In Russian]

3. Golivets T. P., Dubonosova D. G., Osipova O. A., Petrova G. D. The effects of endothelin 1 in the development and progression of metabolic syndrome and socially significant non-communicable diseases (review of literature). *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Meditsina. Farmatsiya* [Belgorod State University Scientific bulletin. Medicine Pharmacy]. 2017, 19 (268), 39, pp. 5–20. [In Russian]

4. Dremina N. N., Shurygin M. G., Shurygina I. A. Endothelins under normal and pathological conditions. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [International Journal of Applied and Fundamental Studies]. 2016, 10, pp. 210–214. [In Russian]

5. Koryakina L. B., Pivovarov Yu. I., Kuril'skaya T. E., Sergeeva A. S., Babushkina I. B. Dysfunction of vascular endothelium at arterial hypertension and coronary disease (literature review). *Byulleten' VSNTs SO RAMN* [Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences]. 2013, 2 (90), pp. 165–170. [In Russian]

6. Kravchenko N. A., Yarmysh N. V. Regulation of endothelial no-synthase expression and dysfunction of vessel endothelium at cardiovascular pathology. *Tsitologiya i genetika* [Cytology and Genetics]. 2008, 42 (4), pp. 69–81. [In Russian]

7. Lyamina S. V., Lyamina N. P., Senchikhin V. N., Dodina K. A. Endothelial biomarkers as the potential indices of course of hypertension in young patients. *Arterial Hypertension*. 2010, 16 (3), pp. 261–265. [In Russian]

8. Pizov N. A., Pizov A. V., Skachkova O. A., Pizova N. V. Endothelial function in normal and pathological conditions. *Meditinskii sovet* [Medical Advice]. 2019, 6, pp. 154–159. [In Russian]

9. Radaikina O. G., Vlasov A. P., Myshkina N. A. Role of endothelial dysfunction in cardiovascular system pathology. *Ul'yanovskii mediko-biologicheskii zhurnal* [Ulyanovsk Medico-biological Journal]. 2018, 4, pp. 8–17. [In Russian]

10. Khasnulin V. I., Artamonova O. G., Khasnulina A. V., Pavlov A. N. Adaptive Types of Mobilization of Organism Adaptive Reserves and Resistance to Hypertension in the North. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2014, 7, pp. 24–29. [In Russian]

11. Barbalic M., Skaric-Juric T., Cambien F., Barbaux S., Poirier O., Turek S., Vrhovski-Hebrang D., Cubrilo-Turek M., Rudan I., Rudan P. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system and early development of hypertension. *Am. J. Hypertens*. 2006, 19, pp. 837–842.

12. Duckles S. P., Miller V. M. Hormonal modulation of

endothelial NO production. *Pflügers Arch. Eur. J. Physiol.* 2010, 459 (6), pp. 841-851.

13. Khatami M., Heidari M., Hadadzaden M., Scheiber-Mojdehkar B., Bitaraf Sani M., Houshmand M. Simultaneous Genotyping of the rs4762 and rs699 Polymorphisms in Angiotensinogen Gene and Correlation with Iranian Cad Patient's with Novel Hexa-primer ARMS-PCR. *Iran J. Public Health.* 2017, 46 (6), pp. 811-819.

14. Li J., Wu X., Li X. Feng G., He L., Shi Y. The Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Is Associated with Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Cardiology.* 2010, 116, pp. 271-278.

15. Mendoza A., Lazartigues E. The compensatory rennin-angiotensin system in the central regulation of arterial pressure: new avenues and new challenges. *Ther. Adv. Cardiovas. Dis.* 2015, 9 (4), pp. 201-208.

16. Miyamoto Y., Saito Y., Nakayama M. et al. Replication protein A1 reduces transcription of the endothelial nitric oxide synthase gene containing a -786T>C mutation associated with coronary spastic angina. *Hum. Mol. Genet.* 2000, 9 (18), pp. 2629-2637.

17. Mudau M., Genis A., Locher A., Strijdom H. Endothelial dysfunction the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc. J. Afr.* 2012, 23 (4), pp. 222-231.

18. Praveen S., Christelle B., Maryline G., Gregory R. Grant, Samuel Deutsch, Terry S. Elton, Artemis G. Hatzigeorgiou, and Stylianos E. Antonarakis. Human microRNA-155 on Chromosome 21 Differentially Interacts with Its Polymorphic Target in the AGTR1. *The American Journal of Human Genetics.* 2007, 81, pp. 405-415.

19. Vecoli C. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in cardiovascular disease. *Vitam Horm.* 2014, 96, pp. 387-406.

20. Yaghoubi A. R., Khaki-Khatibi F. T-786C single-nucleotide polymorphism (sNP) of endothelial nitric oxide synthase gene and serum level of vascular endothelial relaxant factor (VeRF) in nondiabetic patients with coronary artery disease. *African Journal of Biotechnology.* 2012, 11 (93), pp. 15945-15949.

Контактная информация:

Бебякова Наталья Александровна — доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

E-mail: nbebyakova@mail.ru

ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У СТУДЕНТОВ-ЯКУТОВ С РАЗЛИЧНЫМ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ СТАТУСОМ

© 2020 г. Г. К. Степанова, М. В. Устинова

ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова», г. Якутск

Цель – изучение особенностей вегетативной регуляции сердца у студентов-якутов с различными индивидуально-типологическими характеристиками. **Методы:** сравнительный анализ временных и спектральных параметров вариабельности сердечного ритма у 46 студентов (юноши-якуты) 18–21 года, характеризующихся разными уровнями экстра-интроверсии, нейротизма и личностной тревожности (ЛТ). **Результаты.** У юношей-якутов выявлены высокая встречаемость амбивертов (58,7 %), низкий уровень нейротизма (56,5 %) и высокая ЛТ (67,4 %). Среди обследуемых с низким уровнем нейротизма отмечены значимо меньшие величины частоты сердечных сокращений и стресс-индекса у интровертов относительно экстравертов. Установлены значимые различия параметров сердечного ритма между высокотрещовными (46–54 балла по шкале ЛТ) и среднетрещовными. У первых – большие величины Мо, BP, SDNN, RMSSD, чем у вторых. Однако у обследованных с очень высоким уровнем ЛТ (≥ 55 баллов) значимо более низкие параметры BP, SDNN, RMSSD, HF, LF относительно высокотрещовных. **Выводы.** У студентов состояние регуляторных систем сердца варьирует в зависимости от индивидуальных психофизиологических качеств. Наиболее приспособленными к окружающей среде являются интроверты с низким нейротизмом и интроверты с высокой ЛТ. К группе риска относятся экстраверты с очень высокой ЛТ. Установлен порог уровня ЛТ (≥ 54 баллов), превышение которого приводит к усилению напряжения регуляторных систем организма, что может стать причиной срыва адаптационных механизмов.

Ключевые слова: студенты-якуты, вариабельность сердечного ритма, личностные психологические характеристики

AUTONOMIC REGULATION OF HEART RATE IN THE YAKUT STUDENTS WITH DIFFERENT PSYCHOPHYSIOLOGICAL STATUS

G. K. Stepanova, M. V. Ustinova

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

The aim was to study autonomic regulation of the heart in the Yakut students with various psychophysiological characteristics. **Methods:** A comparative analysis of the temporal and spectral parameters of heart rate variability was performed in 46 male Yakut students aged 18–21 years characterized by different levels of extra-introversion, neuroticism and trait anxiety. **Results:** The Yakut young men showed a high proportion of ambiverts (58.7 %) and a low proportion of students with neuroticism (56.5 %). Altogether, 67.4 % of students had high level of trait anxiety. Among the subjects with a low level of neuroticism, significantly lower values of heart rate and stress index were observed in introverts vs. extroverts. Significant differences in heart rate parameters were found between students with high- and medium- levels anxiety. The former have higher values of Mo, variation range (VR), SDNN, RMSSD than the latter. However, subjects with a very high level of trait anxiety (≥ 55 points), have significantly lower parameters of VR, SDNN, RMSSD, HF, LF compared with students with high levels of anxiety. **Conclusions:** The state of heart's regulatory systems of the students varies depending on the individual psychophysiological qualities. The most adapted to the environment are introverts with low neuroticism and introverts with high level of trait anxiety. A risk group includes extroverts with very high trait anxiety. A new limit of trait anxiety level was suggested (≥ 54 points). Higher level of anxiety leads to stress which in turn may lead to breakdown of adaptive mechanisms.

Key words: the Yakut students, heart rate variability, personal psychological characteristics

Библиографическая ссылка:

Степанова Г. К., Устинова М. В. Вегетативная регуляция сердечного ритма у студентов-якутов с различным психофизиологическим статусом // Экология человека. 2020. № 10. С. 10–16.

For citing:

Stepanova G. K., Ustinova M. V. Autonomic Regulation of Heart Rate in the Yakut Students with Different Psychophysiological Status. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2020, 10, pp. 10–16.

Важной задачей здравоохранения является сохранение качества жизни и здоровья молодого населения, проживающего в суровом климате Арктического региона. Это определяет актуальность изучения физиологических резервов адаптации у студентов-северян, учебная деятельность которых связана с высокими умственно-эмоциональными нагрузками.

Проблема оценки адаптационных возможностей организма молодежи приобретает особую значимость применительно к студентам, живущим и обучающимся

ся в Якутии — регионе России с самым холодным климатом. Многовековая эволюция этносов Севера сформировала морфологические, функциональные, биохимические особенности организма, позволяющие выжить в суровых условиях окружающей среды. Однако быстрое проникновение научно-технического прогресса в среду аборигенов затронуло все функциональные системы организма, в том числе и психологическую сферу личности, что проявилось в слабой выраженности механизмов психосоциальной

адаптации к факторам современной цивилизации [17, 18]. Эффективность адаптации студентов к условиям обучения в вузе в значительной степени обусловлена их личностными качествами [4–6].

Обследованные юноши-якуты воспитаны в определенной этнической среде, что накладывает отпечаток на их адаптацию к обучению в высшей школе. Проблема учета этнических особенностей адаптации студентов к учебной деятельности в вузе поднималась в единичных работах [1, 3, 9, 20]. Также немногочисленны сведения об особенностях вегетативной регуляции сердца у лиц с различными индивидуально-типологическими качествами [5, 7, 8, 19, 21]. Для оценки адаптационных возможностей организма широко используется анализ variability сердечного ритма (ВСР), который дает интегральную информацию о состоянии регуляторных систем целостного организма [2, 17]. Исследование показателей ВСР у студентов с разной степенью выраженности психофизиологических характеристик позволяет выявить лиц, психологическому статусу которых соответствуют оптимальное состояние систем регуляции сердечного ритма, а также лиц, психологическому статусу которых соответствует напряжение регуляторных систем сердца.

Существует мнение [10], что интровертированный тип является тем социотипическим свойством якутов, который необходим для адаптации к суровым природно-климатическим условиям. Интровертные качества якутских студентов проявляются и в учебной деятельности, о чем свидетельствует склонность к систематизации учебного материала, тщательное, неспешное выполнение работы, предварительное обдумывание ответа [12].

В работе исследовались особенности вегетативной регуляции сердца у студентов-якутов с различными индивидуально-типологическими характеристиками.

Методы

В обследовании приняли участие 46 практически здоровых юношей — студентов Северо-Восточного федерального университета (г. Якутск) 18–21 года, признанных комиссией оздоровительного врачебного центра Северо-Восточного федерального университета имени М. К. Аммосова практически здоровыми и рекомендованных в основную группу для занятий физической культурой. Исследование проведено на основе информированного добровольного согласия студентов с соблюдением принципов биоэтики.

Структура личности оценивалась по тесту Г. Айзенка [13], личностная тревожность (ЛТ) по Ч. Д. Спилбергеру [15]. Обследование проведено в относительно спокойный для студентов внеэкзаменационный период при отсутствии конкретных угрожающих воздействий, что позволило ограничиться исследованием только ЛТ в тесте Спилбергера. У интро- и экстравертов на шкале ЛТ выделялись

три группы обследованных: 1-я — с умеренным уровнем тревожности (25–45 баллов), 2-я — с высоким (46–54 балла) и 3-я — с очень высоким (≥ 55 баллов). Дальнейшее разделение обследованных на пять подгрупп (табл. 1) проведено с учетом различного уровня (низкий, средний, высокий) выраженности типологических характеристик экстра- и интровертированности.

Проводилась регистрация электрокардиограммы в первом стандартном отведении с использованием аппаратно-программного комплекса «Валента» (ПО «Нео», г. Санкт-Петербург). После 10-минутного отдыха в положении лежа на спине записывались 200 кардиоинтервалов. Зарегистрированные кардиограммы проверялись на наличие артефактов. Оценивались временные характеристики кардиоинтервалов: средняя длительность RR-интервалов (мс) за весь рассматриваемый период; SDNN, мс — среднее квадратичное отклонение значений RR-интервалов, отражающее суммарную активность регуляторных механизмов сердечного ритма; RMSSD, мс — квадратный корень суммы разностей последовательных RR-интервалов, отражающий активность парасимпатического отдела; pNN_{50} , % — число RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс; AM_0 , % — частота значений наиболее часто встречающихся кардиоинтервалов (M_0), выраженная в процентах к общему числу кардиоинтервалов. Стресс-индекс (SI, усл. ед.) — индекс напряжения регуляторных систем вычислялся по формуле:

$$SI = AM_0 / 2M_0 \times BP,$$

где BP, с — разность между максимальными и минимальными значениями продолжительности кардиоинтервалов исследуемого динамического ряда.

В программе диагностической системы «Валента» отсутствует параметр суммарной мощности спектра — TP, поэтому для оценки общей мощности нами использовались значения SDNN, отражающие все циклические компоненты ВСР в течение периода записи. Из параметров спектрального анализа рассматривались мощности HF, ms^2 — высокочастотные колебания сердечного ритма (CP) и LF, ms^2 — низкочастотные колебания CP. При короткой записи ЭКГ (< 5 мин) интерпретация VLF затруднена и в данном исследовании этот показатель не рассматривается.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием программы MS Excel. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента ранговых корреляций Спирмена. Учитывая, что распределение значений параметров ВСР не описывается законом нормального распределения, полученные данные представлены в виде медианы и 25 и 75 перцентилей. Сравнение параметров ВСР между группами обследуемых проводили с использованием двухвыборочного критерия Вилкоксона [11].

Результаты

Тестирование студентов-якутов по Г. Айзенку выявило принадлежность 54,3 % из них к экстравертам и 45,7 % — к интровертам. На шкале интро-экстраверсии выделены пять подгрупп с разным уровнем (низкий, средний, высокий) выраженности типологических характеристик. Среди интровертов встречаемость лиц с высоким уровнем соответствующего психотипа составила лишь 23,8 %, а среди экстравертов лица с высоким уровнем данного психического склада отсутствуют. В то же время распространенность лиц с низким уровнем как интро-, так и экстравертированности — высокая, соответственно 47,6 и 68,0 % (см. табл. 1). Таким образом, большинство обследуемых являются амбивертами.

Результаты разделения студентов по уровню ЛТ приведены в табл. 1. Отметим, что лица с низким уровнем ЛТ не выявлены. Из анализа следует, что общее количество обследованных с высоким и очень высоким уровнем ЛТ составляет 67,4 %, причем несколько большая их встречаемость среди экстравертов (72,0 %) относительно интровертов (61,8 %). Медианные значения ЛТ в группах экстра- и интровертов составили соответственно 51 (46; 55) и 47 (43; 54) баллов.

Таблица 1

Распределение обследованных по принадлежности к уровням экстра-интроверсии, личностной тревожности и нейротизма

Экстраверсия (n = 25)			Интроверсия (n = 21)		
Уровень экстраверсии			Уровень интроверсии		
Средний n = 8	Низкий n = 17	Высокий n = 5	Средний n = 6	Низкий n = 10	
Уровень личностной тревожности					
Очень высокий n = 5	Высокий n = 13	Умерен- ный n = 7	Очень высокий n = 6	Высокий n = 7	Умерен- ный n = 8
Уровень нейротизма					
Высокий n = 8	Средний n = 4	Низкий n = 13	Высокий n = 3	Средний n = 5	Низкий n = 13

Привлекает к себе внимание высокая встречаемость лиц (56,5 %) с низким уровнем нейротизма — черты личности, отражающей нервно-психическую устойчивость к неблагоприятным условиям. Распространенность лиц со средним и высоким уровнями нейротизма составила соответственно 19,5 и 24,0 % (см. табл. 1). Большая встречаемость обследуемых с низким нейротизмом отмечена у интровертов (62 %) по сравнению с экстравертами (52 %).

Установлено, что уровень ЛТ положительно коррелировал с уровнем нейротизма ($r = 0,45$).

Временные и спектральные показатели ВСР у студентов с различным психофизиологическим статусом приведены в табл. 2. У интровертов значения таких показателей, как Мо, RMSSD, SDNN, pNN50, BP, HF, LF, несколько выше, чем у экстравертов, хотя различия не имеют статистической значимости.

Таблица 2

Показатели вариабельности сердечного ритма у экстра- и интровертов, Ме (25; 75)

Показатель	Экстраверты (n = 25)	Интроверты (n = 21)	Критерий знаков и уровень значимости различий между экстра- и интровертами (Z, p)
ЧСС, уд/мин	69,0 (64,5; 81,1)	68,2 (63,8; 72,3)	–1,0; 0,31
Мо, мс	880 (770; 980)	930 (880; 980)	0,53; 0,61
BP, мс	270 (210; 420)	350 (270; 440)	1,4; 0,16
RMSSD, мс	38 (28; 64)	44 (30; 69)	0,9; 0,36
pNN ₅₀ , %	23 (12; 44)	32 (11; 61)	0,73; 0,48
SDNN, мс	60 (50; 70)	70 (50; 70)	0,2; 0,84
АМо, %	41 (32; 49)	38 (30; 50)	–1,1; 0,27
SI, усл. ед.	76 (59; 113)	59 (38; 72)	–1,74; 0,089
HF, мс ²	453 (268; 785)	589 (333; 1070)	0,6; 0,54
LF, мс ²	157 (112; 345)	216 (130; 314)	0,53; 0,61

На уровне тенденции у интровертов выявлены меньшие значения SI относительно экстравертов.

Проведен сравнительный анализ показателей ВСР в пяти ранее указанных подгруппах студентов с разным уровнем экстра- и интровертированности. Значимые различия выявлены между подгруппами с низким уровнем экстра- и интровертированности, где величина SI оказалась меньшей: SI [Z (SI интр. низ. ур. и SI экстр. низ. ур.) = 2,0, p = 0,046], а длительность Мо больше: Мо [Z (Мо интр. низ. ур. и Мо экстр. низ. ур.) = 2,1, p = 0,036] у интровертов. На уровне тенденции у лиц с высокой интроверсией величина SI также ниже, чем в подгруппе с низким уровнем экстраверсии: SI [Z (SI интр. выс. ур. и SI экстр. низ. ур.) = –1,6, p = 0,11].

Анализ временных и спектральных показателей СР у юношей с различным уровнем нейротизма без учета их принадлежности к экстра- и интроверсии не выявил значимых различий. Лишь на уровне тенденции более высокая мощность HF-волн у лиц со средним уровнем нейротизма по сравнению с лицами с высоким уровнем: HF [Z (HF ср. ур. и HF выс. ур.) = 1,6, p = 0,11]. Поскольку среди экстра- и интровертов большая встречаемость лиц с низким уровнем нейротизма, мы провели анализ параметров ВСР в этих группах. Установлены статистически значимые отличия двух показателей: превышение значений SI и меньшие значения Мо у экстравертов (табл. 3). Кроме того, на уровне тенденции отмечены меньшие величины SDNN, RMSSD и большее значение АМо экстравертов по сравнению с интровертами. Сравнение показателей ВСР среди экстра- и интровертов со средним уровнем нейротизма значимых отличий не выявило.

Проведен сравнительный анализ параметров ВСР у студентов в группах с различным уровнем

Таблица 3

Показатели вариабельности сердечного ритма у экстра- и интровертов с низким уровнем нейротизма, Ме (25; 75)

Показатель	Экстраверты (n = 13)	Интроверты (n = 13)	Критерий знаков и уровень значи- мости различий между экстра- и интровертами (Z, p)
ЧСС, уд/мин	73,2 (67; 81,1)	70,6 (64; 72,3)	-4,3; <0,001
Мо, мс	880 (820; 930)	880 (880; 980)	-2,77; 0,005
BP, мс	260 (210; 440)	330 (300; 440)	-1,28; 0,194
RMSSD, мс	35 (28; 46)	45 (32; 69)	-1,7; 0,089
pNN ₅₀ , %	18 (12; 30)	36 (27; 61)	-3,4; 0,001
SDNN, мс	60 (50; 60)	70 (50; 80)	-1,9; 0,057
AM ₀ , %	41 (36; 60)	35 (30; 40)	-1,9; 0,057
SI, усл. ед	76 (70; 113)	59 (38; 68)	-2,22; 0,028
HF, мс ²	443 (222; 617)	589 (363; 1070)	-0,88; 0,36
LF, мс ²	157 (117; 238)	224 (138; 378)	-0,9; 0,37

ЛТ (умеренный, высокий и очень высокий). У высокотревожных (46–54 балла) выявлены значимо большие величины Мо, BP, SDNN, RMSSD, тенденция к большим значениям HF, меньшим значениям АМо по сравнению с умереннотревожными (табл. 4). Однако у обследованных с очень высоким уровнем ЛТ (≥ 55 баллов) установлены значимо более низкие параметры BP, SDNN, RMSSD, HF, LF относительно высокотревожных. Более низкие величины вышеуказанных параметров ВСР у высокотревожных указывают на большую активацию симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему, чем у студентов, чей уровень ЛТ соответствует высокому.

Проведены сравнения характеристик ВСР у экстра- и интровертов в трех вышеуказанных группах, ранжированных по уровню ЛТ (умеренный, высокий и очень высокий). В группе с умеренной ЛТ значимо более высокая величина Мо выявлена у

интровертов [Z (Мо интро- и Мо экстра) = -2,64, $p = 0,009$]. В группе с высокой ЛТ (45–54 балла) выше величины Мо [Z (Мо интро- и Мо экстра) = -2,3, $p = 0,021$], SDNN [Z (SDNN интро- и SDNN экстра) = -2,1, $p = 0,036$] и ниже величины АМо [Z (АМо интро- и АМо экстра) = -2,0, $p = 0,046$], SI [Z (SI интро- и SI экстра) = -2,0, $p = 0,046$] у интровертов по сравнению с экстравертами. Сравнительный анализ показателей СР у экстравертов и интровертов с очень высокой ЛТ (≥ 55 баллов) установил большую длительность Мо [Z (Мо интро- и Мо экстра) = -2,2, $p = 0,028$], большие величины BP [Z (BP интро- и BP экстра) = -2,2, $p = 0,028$] и SDNN [Z (SDNN интро- и SDNN экстра) = -2,56, $p = 0,012$] у интровертов, чем у экстравертов. Эти данные свидетельствуют об определенном смещении вегетативного баланса в сторону ваготонии и преобладании функционального резерва вегетативной регуляции у обследуемых, личностные психологические качества которых соответствуют интровертированности.

Обсуждение результатов

Определение личностно-психологической принадлежности показало, что больше половины обследуемых студентов (58,7 %) являются амбивертами. Также высока встречаемость лиц с низким уровнем нейротизма (56,5 %), что, по-видимому, является составляющей генофенотипически обусловленного механизма адаптации этносов-северян к экстремальным факторам среды. Самообладание, выдержка, сдержанность эмоций – характерные социотипические качества якутов [10]. У обследованных нами студентов установлена высокая встречаемость лиц с высоким уровнем ЛТ (68,3 %). Величина среднего балла ЛТ – ($48,8 \pm 1,08$) балла по всем опрошенным студентам совпадает с данными, полученными при обследовании студентов 1-го курса мединститута Якутского госуниверситета 20 лет назад, в 2001 г. [14]. Таким образом, уровень ЛТ у студентов-медиков младших курсов остается устойчиво высоким, что,

Таблица 4

Показатели вариабельности сердечного ритма у обследованных с разным уровнем личностной тревожности, Ме (25; 75)

Показатель	Умеренная ЛТ n = 15 (1)	Высокая ЛТ n = 20 (2)	Очень высокая ЛТ n = 11 (3)	Критерий знаков и уровень значимости различий между 1 и 2 (Z, p)	Критерий знаков и уровень значимости различий между 2 и 3 (Z, p)
ЧСС, уд/мин	73 (71; 75)	67 (58; 67)	71 (66; 80)	-1,5; 0,13	-2,22; 0,028
Мо, мс	880 (820; 880)	980 (880; 1040)	880 (795; 905)	-5,7; <0,001	-0,52; 0,61
BP, мс	300 (210; 420)	350 (270; 440)	240 (205; 315)	-2,35; 0,009	-4,0; <0,001
SI, усл. ед	68 (40; 73)	59 (31; 70)	107 (65; 135)	0,6; 0,55	1,5; 0,13
АМо, %	40 (28; 51)	32 (27; 80)	45 (38; 50)	-1,9; 0,057	-0,52; 0,61
SDNN, мс	60 (50; 70)	70 (60; 80)	50 (47; 50)	-5,96; <0,001	-5,0; <0,001
RMSSD, мс	29 (23; 34)	44 (29; 82)	29 (24; 43)	-2,7; 0,007	-2,3; 0,021
HF, мс ²	475 (333; 1048)	589 (372; 1344)	310 (247; 451)	-1,76; 0,072	-2,62; 0,009
LF, мс ²	224 (111; 317)	310 (162; 371)	112 (93; 132)	-1,3; 0,19	-3,33; 0,001

вероятно, свидетельствует о напряженности процесса психосоциальной адаптации к студенческой среде.

Нами установлена положительная корреляционная связь между уровнями ЛТ и нейротизма ($r = 0,45$).

Использование метода анализа ВСП позволило дать количественную оценку состояния вегетативной регуляции сердца у студентов. Установлено, что временные и спектральные показатели СР у юношей экстравертов ($n = 25$) и интровертов ($n = 21$) не имеют статистически значимых отличий. Однако анализ количественных характеристик ВСП у обследованных с разной степенью выраженности экстра- и интровертированности, ЛТ и нейротизма выявил значимые отличия, свидетельствующие об особенностях организации управления СР у лиц в зависимости от их личностного психоэмоционального статуса.

Сравнительный анализ показателей ВСП у студентов с разным уровнем экстра- и интровертированности выявил наиболее оптимальное функциональное состояние регуляторных систем у лиц с низким уровнем интроверсии. Это согласуется с мнением [10], что интровертированный тип является тем социотипическим свойством якутов, который необходим для адаптации к суровым природно-климатическим условиям.

Анализ количественных параметров ВСП у юношей с низким нейротизмом, чья встречаемость была наибольшей (56,5 %), выявил значимо более низкие величины SI и большие величины Mo у интровертов, что свидетельствуют о более высоком функциональном резерве их системы вегетативного управления сердцем, чем у экстравертов.

Сравнительное исследование параметров ВСП у юношей с различным уровнем ЛТ выявило у высокотревожных (46–54 балла на шкале ЛТ) по сравнению с умереннотревожными значимо большие величины Mo, BP и показателей, отражающих суммарную активность симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (SDNN, RMSSD). Аналогичные результаты, свидетельствующие о более высоком адаптационном потенциале у высокотревожных студентов, отмечены [5]. Полагают, что у высокотревожных студентов интенсивные активирующие влияния ретикулярной формации ствола мозга повышают суммарную мощность вегетативной регуляции сердца [5]. Однако у юношей с очень высокой ЛТ (≥ 55 баллов) резерв активности регуляторных систем снижается, о чем свидетельствует значимое снижение величин BP, SDNN, RMSSD, HF, LF.

Таким образом, нами установлено, что у студентов-якутов разная степень выраженности ЛТ сопровождается значимыми отличиями величин параметров ВСП. Более высокая суммарная мощность колебаний СР у высокотревожных юношей по сравнению с умереннотревожными свидетельствует о высоком адаптационном потенциале системы кровообраще-

ния. Среди студентов, ранжированных по типологическим характеристикам на экстра- и интровертов, более высокий ресурс регуляторных возможностей выявлен у интровертов с низким нейротизмом, а также у высокотревожных интровертов. К группе риска по показателям ВСП относятся экстраверты с очень высокой ЛТ. Высокий уровень ЛТ, присущий большинству студентов, не должен превышать порогового значения (≥ 54 баллов), иначе чрезмерное напряжение регуляторных механизмов СР может привести к истощению физиологических резервов и развитию дезадаптационных гомеостатических расстройств.

Авторство

Степанова Г. К. внесла существенный вклад в концепцию исследования, интерпретацию данных, существенно переработала и окончательно утвердила присланную в редакцию рукопись; Устинова М. В. внесла существенный вклад в дизайн исследования, получение и анализ данных, подготовила первый вариант статьи

Степанова Галина Касьяновна — ORCID 0000-0000-0000-0000; SPIN 0000-0000

Устинова Мария Васильевна — ORCID 0000-0000-0000-0000; SPIN 0000-0000

Список литературы

1. Агаджанян Н. А., Батоцуренова Т. Е., Северин А. Е., Семенов Ю. Н., Сушкова Л. Т., Гомбоева Н. Г. Сравнительные особенности вариабельности сердечного ритма у студентов, проживающих в различных природно-климатических регионах // Физиология человека. 2007. Т. 33, № 6. С. 66.
2. Баевский Р. М. Проблема оценки и прогнозирования функционального состояния организма и ее развитие в космической медицине // Успехи физиологических наук. 2006. Т. 376, № 3. С. 42–57.
3. Будук-оол Л. К. Этнические особенности психосоциальной адаптации студентов к обучению в вузе // Вестник Томского государственного педагогического университета. 2011. Вып. 6 (108). С. 176–180.
4. Геворкян Э. С., Минасян С. М., Адамян Ц. И., Даян А. В., Ксаджикян Н. Н. Динамика интегральных характеристик вариабельности сердечного ритма и психофизиологических показателей студентов в режиме однодневной и недельной учебной нагрузки // Физиология человека. 2006. Т. 32, № 4. С. 57–63.
5. Дегтярев В. П. Адаптационный потенциал студентов с разными индивидуально-типологическими характеристиками // Психологические и психоаналитические исследования 2010–2011 / под ред. Н. Л. Нагибиной. М.: Институт психоанализа, 2011. С. 114–120.
6. Джебраилова Т. Д., Сулейманова Р. Г., Иванова Л. И., Иванова Л. В. Индивидуальные особенности вегетативного обеспечения целенаправленной деятельности студентов при компьютерном тестировании // Физиология человека. 2012. Т. 38, № 5. С. 58–66.
7. Дмитриев Д. А., Дмитриев А. Д., Карпенко Ю. Д., Саперова Е. В. Влияние экзаменационного стресса и психоэмоциональных особенностей на уровень артериального давления и регуляцию сердечного ритма у студентов // Физиология человека. 2008. Т. 34, № 5. С. 89–96.

8. Конарева И. Н. Кардиоинтервалографические корреляты психологического адаптационного потенциала // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия». 2012. Т. 25 (64), № 1. С. 98–107.

9. Николаева Е. Н. Психофизиологические особенности адаптации студентов при обучении в вузе в условиях Севера: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Якутск, 2006. 27 с.

10. Оконешникова А. П. Межэтническое восприятие и понимание людьми друг друга. Пермь: ЯГУ, 1999. 405 с.

11. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. 143 с.

12. Птицина О. Н. Особенности самоорганизации якутских студентов в учебной деятельности: автореф. дис. ... канд. пед. наук. Якутск, 1995. 22 с.

13. Рusalov В. М. Новый вариант адаптации личностного теста ЕРІ // Психологический журнал. 1987. Т. 8, № 1. С. 113.

14. Федорова А. И., Осинская А. А., Сергина Е. П. Психологический статус студентов 1 курса // Проблемы формирования личности в современном вузе: тез. докл. республ. межвуз. конф. Якутск, 2001. С. 27.

15. Ханин Ю. Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилберга. Л.: ЛНИИФК, 1976. 40 с.

16. Хаснулин В. И., Леутин В. П., Чухрова М. Г., Гафаров В. В. Этнокультуральные факторы психической адаптации коренных жителей Сибири и Севера в современных условиях // Мир науки, культуры, образования. 2009. № 6. С. 248–254.

17. Чун Е. Н., Бирюкова Е. А., Раваева М. Ю. Комплексный подход к оценке функционального состояния организма студентов // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия». 2008. Т. 21 (60), № 1. С. 123–139.

18. Яковлева Е. П., Григорьева Я. И. Проблема социальной адаптации народов Севера и Арктики в современном мире // Манускрипт. 2019. Т. 12, № 7. С. 126–130.

19. Berntson G., Cacioppo J., Quigley K. Respiratory sinus arrhythmia: autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications // Psychophysiology. 1993. Vol. 30, N 2. P. 183–196.

20. Huhn D., Schmid C., Erschens R., Junne F., Herrmann-Werner A., Möltner A., Herzog W., Nikendei C. A comparison of stress perception in international and local first semester medical students using psychometric, psychophysiological, and humoral methods // International journal of environmental research and public health. 2018. Vol. 15, N. 12. P. 2820 (1–16). URL: <https://doi.org/10.3390/ijerph15122820> (дата обращения 12. 01. 2020).

21. Lane R., McRae K., Reiman E., Chen K., Ahern G., Thayer J. Neural correlates of heart rate variability during emotion // NeuroImage. 2009. Vol. 44, N 1. P. 213–222.

References

1. Agadzhanian N. A., Batotsyrenova T. E., Severin A. E., Semenov Yu. N., Sushkova L. T., Gomboeva N. G. Comparative features of heart rate variability in students living in various climatic regions. *Fisiologiya cheloveka*. 2007, 33 (6), p. 66. [In Russian]

2. Baevsky R. M. The problem of assessing and predicting the functional state of the organism and its development in space medicine. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk*. 2006, 376 (3), pp. 42–57. [In Russian]

3. Buduk-ool L. K. Ethical features of psychosocial and

social adaptation of students to studying at university. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta* [Tomsk State Pedagogical University Bulletin]. 2011, 6 (108), pp. 176–180. [In Russian]

4. Gevorgyan E. S., Minasyan S. M., Adamyan C. I., Dayan A. V., Ksadzhiyan N. N. Dynamics of integral characteristics of heart rate variability and psychophysiological indicators of students in the mode of one-day and weekly training load. *Fisiologiya cheloveka*. 2006, 32 (4), pp. 57–63. [In Russian]

5. Degtyarev V. P. Adaptatsionnyi potentsial studentov s raznymi individual'no-tipologicheskimi kharakteristikami [The adaptive potential of students with different individually typological characteristics]. In: *Psikhologicheskie i psikhoanaliticheskie issledovaniya 2010–2011* [Psychological and psychoanalytic studies 2010–2011]. Ed. N. L. Nagibina. Moscow, Institute of Psychoanalysis Publ., 2011, pp. 114–120. [In Russian]

6. Dzhebrailova T. D., Suleymanova R. G., Ivanova L. I., Ivanova L. V. Individual features of the vegetative support of targeted student activity in computer testing. *Fisiologiya cheloveka*. 2012, 38 (5), pp. 58–66. [In Russian]

7. Dmitriev D. A., Dmitriev A. D., Karpenko Yu. D., Saperova E. V. The influence of exam stress and psycho-emotional characteristics on the level of blood pressure and regulation of the heart rate in students. *Fisiologiya cheloveka*. 2008, 34 (5), pp. 89–96. [In Russian]

8. Konareva I. N. Cardiotervalographic correlates of psychological adaptation potential. *Uchenye zapiski Tavricheskogo natsional'nogo universiteta im. V. I. Vernadskogo. Seriya «Biologiya, khimiya»* [Scientific Notes of Taurida V. I. Vernadsky National University. Series: Biology, chemistry]. 2012, 25 (64), 1, pp. 98–107. [In Ukr.]

9. Nikolaeva E. N. *Psikhofiziologicheskie osobennosti adaptatsii studentov pri obuchenii v vuze v usloviyakh Severa: avtoref. kand. dis.* [Psychophysiological features of students' adaptation to studying at a university in the North. Author's Abstract of Cand. Diss.]. Yakutsk, 2006, 27 p.

10. Okoneshnikova A. P. *Mezhehtnicheskoe vospriyatie i ponimanie lyud'mi drug druga* [Interethnic perception and understanding by people friend friend]. Perm, 1999, 405 p.

11. Petri A., Sabin K. *Naglyadnaya statistika v meditsine* [Visual statistics in medicine]. Moscow, GEOTAR-MED Publ., 2003, 143 p.

12. Ptitsina O. N. *Osobennosti samoorganizatsii yakutskikh studentov v uchebnoi deyatel'nosti: avtoref. kand. dis.* [Features of self-organization of Yakut students in the educational activities. Author's Abstract of Cand. Diss.]. Yakutsk, 1995, 22 p.

13. Rusalov V. M. A new version of the adaptation of the EPI personality test. *Psikhologicheskii Zhurnal*. 1987, 8 (1), p. 113. [In Russian]

14. Fedorova A. I., Osinskaya A. A., Sergina E. P. *Psikhologicheskii status studentov 1 kursa* [The psychological status of students 1 course]. In: *Problemy formirovaniya lichnosti v sovremennom vuze: tez. dokl. respubl. mezhvuz. konf.* [Problems of personality formation in a modern university. Thesis. doc. Republic interuniversity. conf.]. Yakutsk, 2001, pp. 27–29.

15. Khanin Yu. L. *Kratkoe rukovodstvo k primeneniyu shkaly reaktivnoi i lichnostnoi trevozhnosti Ch. D. Spilbergera* [A quick guide to using the reactive and personal anxiety Ch. D. Spielberger]. Leningrad, 1976, 40 p.

16. Khasnulin V. I., Leutin V. P., Chukhrova M. G., Gafarov V. V. Ethnocultura factors of mental adaptation of

the indigenous people of Siberia and the North in modern conditions. *Mir nauki, kul'tury, obrazovaniya* [World of science, culture, education]. 2009, 6, pp. 248-254. [In Russian]

17. Chuyan E. N., Biryukova E. A., Ravaeva M. Yu. Integrated Assessment Approach the functional state of the student's organism. *Uchenye zapiski Tavricheskogo natsional'nogo universiteta im. V. I. Vernadskogo. Seriya «Biologiya, khimiya»* [Scientific Notes of Taurida V. I. Vernadsky National University. Series: Biology, chemistry]. 2008, 21 (60), 1, pp. 123-139. [In Ukr.]

18. Yakovleva E. P., Grigor'eva Ya. I. Problem of social adaptation of the indigenous peoples of the north and the arctic in the modern world. *Manuskript* [Manuskript]. 2019. 12(7), pp. 126-130. [In Russian]

19. Berntson G., Cacioppo J., Quigley K. Respiratory sinus arrhythmia: autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology*. 1993, 30 (2), pp. 183-196.

20. Huhn D., Schmid C., Erschens R., Junne F., Herrmann-

Werner A., Möltner A., Herzog W., Nikendei C.. A comparison of stress perception in international and local first semester medical students using psychometric, psychophysiological, and humoral methods. *International journal of environmental research and public health*. 2018, 15 (12), pp. 2820 (1-16). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijerph15122820> (accessed: 12. 01. 2020).

21. Lane R., McRae K., Reiman E., Chen K., Ahern G., Thayer J. Neural correlates of heart rate variability during emotion. *NeuroImage*. 2009, 44 (1), pp. 213-222.

Контактная информация:

Степанова Галина Касьяновна — доктор медицинских наук, доцент, профессор медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова»

Адрес: 677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Белинского, д. 58

E-mail: g_k_step@mail.ru

ДИНАМИКА РАБОТОСПОСОБНОСТИ И УРОВЕНЬ ЛАКТАТА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СЕЗОНА ГОДА

© 2020 г. ^{1,3}Т. А. Замощина, ¹А. А. Гостюхина, ¹К. В. Зайцев, ¹О. Б. Жукова,
^{2,3}М. В. Светлик, ¹Н. Г. Абдулкина, ^{1,3}А. В. Прокопова

¹ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр федерального медико-биологического агентства», г. Томск; ²ГБОУ высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск;
³ФГАУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск

Сведения о сезонных изменениях работоспособности и анаэробного обмена у животных весьма неоднородны. Такие исследования расширяют теоретические представления об адаптивных реакциях организма на различные воздействия и в дальнейшем могут явиться основой для разработки физиотерапевтических, фармакологических и других методов повышения адаптивных возможностей организма человека в сложных условиях труда и экологической ситуации. *Цель работы* – изучение особенностей пятидневной динамики работоспособности и уровня лактата в сыворотке крови лабораторных крыс в зависимости от сезона года. *Методы*. Исследование выполняли на 80 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 220–250 г в середине каждого сезона года. Оценивалась работоспособность животных до полного утомления в плавательном тесте в одно и то же время суток. *Результаты*. Установлено, что работоспособность крыс в плавательном тесте имела самые высокие показатели в летний (75,4 с) и весенний (78,0 с) периоды, а самые низкие – осенью (47,8 с). При этом самые высокие показатели содержания лактата в сыворотке крови выявлены, наоборот, осенью (79 % по отношению к контролю) и самые низкие – весной и летом (38 и 39 % по отношению к контролю). *Вывод*. Исходя из полученных результатов и современных представлений о значимости лактата в прогнозе тренированности, можно заключить, что состояние тренированности у крыс достигалось наилучшим образом весной и летом, хуже тренировались животные зимой и наихудшие результаты получены осенью. Возможно, генетически детерминированная сезонная особенность обменных процессов в скелетной мышце крыс определяет и сезонные особенности их работоспособности.

Ключевые слова: сезон года, плавательный тест, работоспособность, лактат, крысы

SEASONAL VARIATIONS IN WORKING CAPACITY AND SERUM LACTATE CONCENTRATION IN LABORATORY RATS

^{1,3}T. A. Zamoshchina, ¹A. A. Gostyukhina, ¹K. V. Zaitsev, ¹O. B. Zhukova,
^{2,3}M. V. Svetlik, ¹N. G. Abdulkina, ^{1,3}A. V. Prokopova

¹Siberian Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Tomsk; ²Siberian State Medical University, Tomsk; ³National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

The available evidence on seasonal changes in work capacity and anaerobic metabolism is very heterogeneous. Animal studies contribute to better understanding of adaptive reactions of the body to various influences and can serve as a basis for the development of physiotherapeutic, pharmacological and other methods to increase adaptive capabilities of the human body to hard working conditions and environmental situations. *The aim* was to study the characteristics of the five-days working capacity dynamics serum lactate concentration in laboratory rats across seasons. *Methods*. Eighty male Wistar rats (220–250g) comprised the sample. Measurements were taken in the middle of each season. The working capacity of animals until complete fatigue was assessed in a swimming test at the same time of a day. *Results*. Working capacity in rats in the swimming test had the highest values in the summer (75.4 s) and in the spring (78 s), while it was the lowest in the autumn (47.8 s). The highest concentrations of lactate we, on the contrary, observed in the in the autumn. *Conclusions*. Our results suggest that the working capacity in rats is the best in the spring and in the summer, worse in the winter and the worst in the autumn. One may speculate that the genetically determined seasonal pattern of metabolic processes in the skeletal muscle of rats may determines seasonality in their working capacity.

Key words: year season; swimming test; working capacity; lactate; rats

Библиографическая ссылка:

Замощина Т. А., Гостюхина А. А., Зайцев К. В., Жукова О. Б., Светлик М. В., Абдулкина Н. Г., Прокопова А. В. Динамика работоспособности и уровень лактата в сыворотке крови лабораторных крыс в зависимости от сезона года // Экология человека. 2020. № 10. С. 17–22.

For citing:

Zamoshchina T. A., Gostyukhina A. A., Zaitsev K. V., Zhukova O. B., Svetlik M. V., Abdulkina N. G., Prokopova A. V. Seasonal Variations in Working Capacity and Serum Lactate Concentration in Laboratory Rats. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2020, 10, pp. 17–22.

По мнению многих авторов, физическая работоспособность — это комплексное понятие, которое можно определить как интегральную психофизическую характеристику организма, отражающую свойства скелетных мышц, вегетативное, субстратное и энергетическое обеспечение, нервную и гуморальную регуляции, а также нервно-психические свойства и мотивацию индивидуума к произведенной механической работе [11, 16].

Известно, что сезонные ритмы являются одной из форм приспособительных реакций организма к циклическим изменениям окружающей среды и присущи всем уровням биологической организации [12]. На сегодняшний день циркануальные колебания выявлены и описаны для многих показателей системы крови и иммунитета у млекопитающих и человека [7]. Однако данных о сезонных изменениях работоспособности и уровня молочной кислоты в крови нами в литературе не обнаружено.

Таким образом, целью работы являлось изучение особенностей пятидневной динамики работоспособности и уровня лактата в сыворотке крови лабораторных крыс в зависимости от сезона года. Задачи исследования: изучить работоспособность крыс в плавательном тесте до полного утомления в середине каждого сезона года и оценить по уровню лактата (молочной кислоты) в сыворотке крови крыс линии Wistar состояние анаэробных процессов в этих условиях.

Методы

Исследование выполнено в периоды осень — зима, весна — лето на 80 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 220–250 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария Филиала ТНИИКиФ СибФНЦ ФМБА России при естественном световом режиме и на стандартном рационе со свободным доступом к пище и воде. Эксперименты проводили в весенний период (конец марта — начало апреля), летом (конец июня — начало июля), осенью (конец сентября — начало октября) и зимой (конец декабря — начало января). Все процедуры с животными выполняли в соответствии с международными правилами и нормами обращения с лабораторными животными [15]. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУН ТНИИКиФ ФМБА России (протокол № 3 от 22.03.2012 г.).

Животных произвольно разделяли на 8 групп по 10 особей: контрольные группы — крысы, не подвергавшиеся экспериментальным воздействиям в весенний, летний, осенний, зимний периоды года, и опытные группы — крысы, подвергавшиеся физической нагрузке в эти же периоды года.

В качестве модели для изучения сезонной динамики работоспособности крыс использована методика принудительного плавания до полного утомления [3] в модификации [13]. Тестирование проводили в одно и то же время суток (с 10.00 до 11.00) в течение пяти дней подряд в аквариуме прямоугольной формы с размерами 100×100×20 см с утяжеля-

щим грузом, равным по весу 10 % от массы тела конкретной особи, при температуре воды 26–28 °С до полного утомления, критерием которого служили три безуспешные попытки всплыть на поверхность либо отказ от таких попыток с опусканием на дно, после чего животное извлекали из аквариума. Используемый в эксперименте груз 10 % от массы тела был выбран в связи с тем, что нагрузка менее 5 % считается моделью аэробной работы, а плавание с грузом более 10 % от массы тела — примером анаэробной работы.

Стандартный тест «принудительного плавания» сводится к оценке продолжительности жизни животных в условиях физической нагрузки (плавание) при низкой температуре воды (на 17–20 °С ниже средней температуры тела) [3]. При этом регистрируют время плавания до наступления летального исхода и оценивают смертность (в процентах) за период наблюдения. Для проведения данного теста на крысах используют резервуары большей емкости. Указанные параметры теста следует расценить как недостатки. Согласно описанию тест «принудительного плавания» не предназначен для поиска новых способов и средств профилактики, коррекции переутомления, дезадаптации и различных профессиональных перегрузок, а больше предназначен для интегральной оценки резистентности [3].

В конце эксперимента крыс декапитировали под CO₂ наркозом согласно с международными правилами и нормами обращения с лабораторными животными [6, 15]. Далее кровь собирали в чистую пробирку для получения сыворотки.

Концентрацию лактата в сыворотке крови у животных определяли стандартным методом [5, 6] с использованием набора реагентов «Ольвекс диагностикум» (Санкт-Петербург).

Статистическую обработку полученных результатов проводили на основе пакета программ StatSoft Statistica 8.0. Результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q₁ — 25 %; Q₃ — 75 %). Проводился анализ множественных сравнений непараметрическими тестами Фридмана и Краскала — Уолиса. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни, используемого для двух независимых выборок, и критерия Вилкоксона, используемого для проверки различий между зависимыми выборками ($p < 0,05$) [5, 9]. Для оценки характера распределений между группами применяли критерий χ^2 .

Результаты

Установлено, что в весенний период года происходило статистически значимое увеличение работоспособности с третьего по четвертый день относительно аналогичного показателя в первый день предъявления плавательного теста с достижением максимума к четвертому дню тестирования (табл. 1).

Летний эксперимент показал, что работоспособность у крыс изменялась волнообразно. Наблюдали

Таблица 1

Работоспособность крыс в плавательном тесте в разные сезоны года

День эксперимента	Продолжительность плавания, с, Ме (Q1;Q3)			
	Весна	Лето	Осень	Зима
1	70 (40; 96)	70 (39; 89)	38 (20; 60)	58 (40; 68)
2	73 (55; 100)	78 (55; 101)	46 (30; 66)	(48; 86)
3	85 (63; 110) p = 0,03	65 (44; 86)	54 (20; 110) p = 0,03	(45; 68)
4	92 (60; 132) p = 0,03	92 (42; 71) p = 0,03	53 (26; 100) p = 0,03	(53; 70)
5	70 (68; 123)	72 (58; 89)	48 (24; 100)	66 (56; 83) p = 0,04
Усредненная работоспособность за 5 дней	78,0	75,4	47,8	59,8

Примечание. p — уровень статистической значимости по отношению к первому предъявлению плавательного теста.

Таблица 2

Уровень лактата в сыворотке периферической крови лабораторных крыс в разные сезоны года

Группа животных	Содержание лактата, ммоль/л, Ме (Q1; Q3)			
	Весенний период	Летний период	Осенний период	Зимний период
Контрольная группа (n = 10)	3,24 (2,50; 3,40)	2,55 (2,12; 2,83)	1,12 (2,10; 3,50)	2,57 (2,03; 3,57)
Опытная группа (n = 10)	5,22 (4,90; 5,70)	4,20 (3,52; 6,62)	5,24 (3,37; 6,12) p = 0,003	4,55 (3,80; 7,34)
Изменения уровня лактата в % к контролю	38%	39%	79%	44%

Примечание. p — уровень статистической значимости по отношению к контрольной группе.

незначительный прирост этого показателя на вторые сутки плавания, понижение на третьи, подъём на четвёртые с достижением максимума и уменьшение работоспособности на пятые сутки. Статистически значимое повышение показателя по отношению к аналогичному в первый день отмечено только на четвёртые сутки (см. табл. 1).

Аналогичные исследования в осенний период продемонстрировали статистически значимое повышение работоспособности крыс на третьи и четвёртые сутки предъявления плавательного теста.

Динамика работоспособности крыс в зимний период в первые два дня не изменялась, на третий день показатель немного увеличился, на четвертый — незначительно повысился и только на пятый день существенно и статистически значимо увеличился по отношению к первому дню предъявления плавательного теста (см. табл. 1).

Что касается сезонных особенностей анаэробных процессов у крыс после пятидневной физической нагрузки до состояния утомления, установлено, что уровень лактата в крови у крыс в весенний период года увеличился на 38 %, в летний — на 39 %, в осенний — на 79 %, а в зимний — на 44 % по сравнению с аналогичным показателем контрольных животных, не получавших физической нагрузки (табл. 2). Изменения уровня лактата в указанных условиях носили статистический значимый характер только в осенний период.

Обсуждение результатов

Проведенные исследования свидетельствуют как о сезонных особенностях динамики работоспособности крыс на протяжении пяти последовательных дней предъявления плавательного теста, так и об общих закономерностях во всех сезонах. Вне зависимости от сезона работоспособность крыс нарастала постепенно от первого к пятому дню и в целом соответствовала первым двум фазам адаптации к физическим нагрузкам. В первые дни мы наблюдали фазу тревоги общего адаптационного синдрома, а в последующие дни начинала формироваться фаза резистентности [10, 15]. Наши эксперименты показали, что весной и летом развитие фазы резистентности начиналось с третьего дня предъявления плавательного теста, осенью — с четвертого, а зимой — с пятого, а возможно, и позднее. Кроме того, исходная работоспособность животных и совокупный показатель за пять дней также имели свои особенности. В весенний и летний сезоны работоспособность животных оказалась самой высокой, осенью — самой низкой, зимой наблюдался промежуточный результат.

Плавательный тест, как и любая физическая нагрузка, для крыс является сильным стрессором. Об этом свидетельствуют как наши более ранние исследования содержания у животных сывороточного кортикостерона [4, 8], который, как известно, является наиболее объективным показателем стресс-реакции, так и работы других авторов [3, 16]. Именно

весной в интактной группе крыс уровень гормона был самым высоким в сравнении с аналогичным показателем в другие сезоны, и предъявляемая физическая нагрузка оказывала истощающее действие на этот показатель. Мы предполагаем, что адаптация организма крыс к физическим нагрузкам в разные сезоны года развивается неодинаково, что связано с разным исходным уровнем кортикостерона, который характеризует разную степень адаптивных возможностей организма [4, 5].

Интенсивные физические нагрузки могут превышать адаптивный потенциал организма, что нередко сопровождается метаболическими нарушениями в нем и развитием утомления, снижением работоспособности [14, 20]. Считается, что именно биохимическая индивидуальность первична, а интегральные показатели функционирования организма являются её отражением [1, 2]. Известно, что в анаэробных условиях при недостаточном поступлении кислорода пируват преобразуется в лактат. Количество пирувата и лактата отражает соотношение гликолитического и окислительного путей метаболизма углеводов в организме [18]. Известно, что интенсивная мышечная работа быстро приводит к снижению содержания в скелетных мышцах креатинфосфата, гликогена, АТФ [10], что, возможно, также объясняет рост концентрации лактата в сыворотке крови у опытных животных, подвергавшихся физической нагрузке до состояния утомления.

Исходя из усредненных показателей работоспособности (см. табл. 2), можно сделать вывод о том, что работоспособность крыс и содержание лактата в их крови взаимосвязаны. Чем выше работоспособность, тем ниже уровень лактата. Так, самый низкий показатель работоспособности приходился на осенний период, при этом уровень лактата в сыворотке крови находился на самом высоком уровне по сравнению с показателями содержания молочной кислоты в контрольной группе. Самые низкие цифры исследуемого показателя в весенний и летний периоды сопровождалась самой высокой работоспособностью (см. табл. 2).

Опираясь на наши более ранние работы [4, 5] о сезонных особенностях содержания кортикостерона в сыворотке крови крыс, мы обнаружили также некоторую взаимосвязь между содержанием кортикостерона и количеством лактата в сыворотке: весной уровень гормона значительно превышал аналогичные показатели в другие сезоны года, а уровень лактата в весенний период — самый низкий. Осенью, наоборот, содержание кортикостерона у крыс в крови наименьшее, а количество лактата в осенний период превышало аналогичные показатели в другие сезоны. Следовательно, высокий уровень тренированности у крыс весной, возможно, связан с исходно высоким уровнем кортикостерона, который готовит все метаболические процессы к повышенной физической нагрузке [4]. Исходя из известных представлений о

том, что по уровню лактата в крови можно судить не только об интенсивности анаэробных процессов в органах, работающих с максимальной нагрузкой [5], но и о степени тренированности [19], можно утверждать, что более высокий уровень тренированности крыс именно в весенний период. Вполне возможно, что генетически детерминированная сезонная особенность обменных процессов [11] в скелетной мышце животных, выявляемая нами по уровню лактата, определяет и сезонные особенности работоспособности крыс, и их адаптивные возможности к физической нагрузке, что в целом является следствием длительных циклических воздействий среды, в первую очередь освещенности.

Выводы

В настоящей работе нам удалось показать, что у крыс сезонные особенности работоспособности в плавательном тесте с нагрузкой до полного утомления и сезонные особенности анаэробных процессов в условиях физической нагрузки находятся между собой в реципрокных отношениях. Установлено, что работоспособность крыс в плавательном тесте имела самые высокие показатели в летний и весенний периоды, а самые низкие — осенью. При этом самые высокие показатели содержания лактата в сыворотке крови выявлены, наоборот, осенью и самые низкие — весной и летом. Исходя из полученных результатов и современных представлений о значимости лактата в прогнозе тренированности, можно заключить, что состояние тренированности у крыс достигалось наилучшим образом весной и летом, хуже тренировались животные зимой и наихудшими результаты были осенью. Наше исследование является экспериментальным обоснованием необходимости учитывать фактор сезонности во всех тренировочных, соревновательных и других мероприятиях, где человек подвергается экстремальным воздействиям.

Авторство

Замошина Т. А. принимала участие в анализе литературных данных в системах Scopus и РИНЦ по представленной тематике, анализе и интерпретации полученных результатов, существенной переработке статьи на предмет важного интеллектуального содержания; Гостюхина А. А. участвовала в проведении экспериментальной и аналитической части исследования, анализе и интерпретации данных, подготовке первого варианта статьи; Зайцев К. В. участвовал в разработке концепции и дизайна экспериментальной части, в редактировании статьи; Жукова О. Б. принимала участие в анализе литературных данных в системах Scopus и РИНЦ по представленной тематике, редактировании статьи; Светлик М. В. провела статистическую обработку полученных результатов; Абдулкина Н. Г. принимала участие в разработке концепции, окончательном утверждении для публикации рукописи; Прокопова А. В. принимала участие в наборе первичного материала, проведении экспериментальной части исследования, оформлении статьи по правилам журнала.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Замошина Татьяна Алексеевна — SPIN 7391-5386, ORCID 0000-0003-1868-9793
 Гостюхина Алена Анатольевна — SPIN 1036-5936, ORCID 0000-0003-3655-6505
 Зайцев Константин Васильевич — SPIN 5010-9381, ORCID 0000-0003-6504-5232
 Жукова Оксана Борисовна — SPIN 5586-3475, ORCID 0000-0001-5016-7288
 Светлик Михаил Васильевич — SPIN 1863-7282, ORCID 0000-0003-3030-2580
 Абдулкина Нина Геннадьевна — SPIN 3972-6916, ORCID 0000-0001-8965-8703
 Прокопова Алена Викторовна — SPIN 5859-3970, ORCID 0000-0001-7292-1253

Список литература

1. Агаджанян Н. А. Исследование влияния экстремальных видов туризма и спорта на функциональное состояние кардиореспираторной системы // Материалы XI Международного симпозиума «Эколого-физиологические проблемы адаптации», Москва, 27–28 января, 2003. 224 с.
2. Агаджанян Н. А. Экологическая физиология: проблема адаптации и стратегия выживания // Материалы X Международного симпозиума «Эколого-физиологические проблемы адаптации», Москва, 2001. С. 5–12.
3. Волчегорский И. А., Долгушин И. И., Колесников О. Л., Цейликман В. Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск: ЧГПУ, 2000. С. 27–32.
4. Гостюхина А. А., Зайцев К. В., Замошина Т. А., Жукова О. Б., Светлик М. В., Абдулкина Н. Г. Сезонные особенности содержания кортикостерона в сыворотке крови крыс после физического переутомления в условиях светового десинхрониза // Российский физиологический журнал имени И. М. Сеченова. 2016. № 102 (1). С. 50–55.
5. Гостюхина А. А., Замошина Т. А., Зайцев К. В., Гуттор С. С., Жукова О. Б., Светлик М. В., Абдулкина Н. Г., Зайцев А. А. Адаптивные реакции крыс после световых десинхронизов и физического переутомления // Бюллетень сибирской медицины. 2018. № 17 (3). С. 22–34.
6. Долгова В. В., Меньшикова В. В. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 808 с.
7. Житенева Л. Д., Макаров Э. В., Рудницкая О. А. Эволюция крови. Ростов-на-Дону: АзНИИРХ, 2001. 114 с.
8. Зайцева М. С., Иванов Д. Г., Александровская Н. В. Работоспособность крыс в тесте «Вынужденное плавание с грузом» и причины ее вариабельности // Биомедицина. 2015. № 4. С. 19–23.
9. Медик В. А. Статистика в медицине и биологии. М.: Медицина, 2000. 412 с.
10. Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988. 256 с.
11. Моссе И. Б. Генетика спорта: вчера, сегодня, завтра // Труды Белорусского государственного университета. 2012. Т. 7, ч. 1. С. 56–68.
12. Мякинченко Е. Б., Селуянов В. Н. Развитие локальной мышечной выносливости в циклических видах спорта. М.: ТВТ Дивизион, 2005. С. 338.
13. Пат. 2617206 Российская Федерация, МПК G09B 23/28 (2006/01). Способ моделирования физического переутомления у крыс в условиях десинхронизов / Гостюхина А. А., Зайцев К. В., Замошина Т. А., Светлик М. В., Жукова О. Б., Абдулкина Н. Г., Зайцев А. А., Воробьев В. А.

№ 2015133700; заяв. 11.08.2015; опубл. 21.04.2017 бюл. № 12. 7 с.

14. Роженцов В. В., Полевщиков М. М. Утомление при занятиях физической культурой и спортом: проблемы, методы исследования. М.: Советский спорт, 2006. С. 280.
15. РФ ГОСТ Р-53434-2009 Принципы надлежащей лабораторной практики. М.: Стандартинформ, 2009. С. 17.
16. Селье Г. Стресс без дистресса. М.: Прогресс, 1982. 128 с.
17. Сонькин В. Д. Проблема оценки физической работоспособности // Вестник спортивной науки. 2010. № 3. С. 37–42.
18. Brancaccio P., Lippi G., Mffulli N. Biochemical markers of muscular damage // Clin. Chem. Lab. Med., 2010. Vol. 48 (6). P. 757–767.
19. Geir S., Robstad B., Skjnsberg O. H., Borchsenius F. Respiratory gas exchange indices for estimating the threshold // Journal of Sports Science and Medicine, 2005. Vol. 4. P. 29–36.
20. Nicolaidis M. J., Jamurtas A. Z., Paschalis V. The effect of muscle-damaging exercise on blood and skeletal muscle oxidative stress: magnitude and time-course considerations // Sports Med., 2008. Vol. 38 (7). P. 579–606.

References

1. Agadzhanian N. A. Issledovanie vliyaniya ekstremal'nykh vidov turizma i sporta na funktsional'noe sostoyanie kardiorespiratornoi sistemy [Investigation of the influence of extreme types of tourism and sports on the functional state of the cardiorespiratory system]. In: *Materialy XI Mezhdunarodnogo simpoziuma «Ekologo-fiziologicheskie problemy adaptatsii»*, Moskva, 27-28 yanvarya, 2003 [Materials of the XI International Symposium “Ecological and physiological problems of adaptation”, Moscow, January 27-28, 2003]. Moscow, 2003, 224 p.
2. Agadzhanian N. A. Ekologicheskaya fiziologiya: problema adaptatsii i strategiya vyzhivaniya [Ecological physiology: the problem of adaptation and survival strategy]. *Materialy X Mezhdunarodnogo simpoziuma «Ekologo-fiziologicheskie problemy adaptatsii»*, Moskva, 2001 [Materials of the X International Symposium “Ecological and physiological problems of adaptation”, Moscow, 2001]. Moscow, 2001, pp. 5-12.
3. Volchegorskii I. A., Dolgushin I. I., Kolesnikov O. L., Tseilikman V. E. *Eksperimental'noe modelirovanie i laboratornaya otsenka adaptivnykh reaktzii organizma* [Experimental modeling and laboratory assessment of adaptive body reactions]. Chelyabinsk, 2000, pp. 27-32.
4. Gostyukhina A. A., Zaitsev K. V., Zamoshchina T. A., Zhukova O. B., Svetlik M. V., Abdulkina N. G. Seasonal features of corticosterone blood serum of rats after physical overwork under desynchronization. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I. M. Sechenova / Rossiiskaia akademiia nauk*. 2016, 102 (1), pp. 50-55. [In Russian]
5. Gostyukhina A. A., Zamoshchina T. A., Zaitsev K. V., Gutor S. S., Zhukova O. B., Svetlik M. V., Abdulkina N. G., Zaitsev A. A. Adaptive reactions of rats after light desynchronization and physical overwork. *Byullyuten' sibirskoi meditsiny* [Bulletin of Siberian Medicine]. 2018, 17 (3), pp. 22-34. [In Russian]
6. Dolgova V. V., Men'shikova V. V. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: natsional'noe rukovodstvo* [Clinical laboratory diagnostics: national guidelines]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2012, 808 p.

7. Zhiteneva L. D., Makarov E. V., Rudnitskaya O. A. *Evolutsiya krovi* [Blood evolution]. Rostov-na-Donu, 2001, 114 p.
8. Zaitseva M. S., Ivanov D. G., Aleksandrovskaia N. V. The performance of rats in the test "Forced swimming with cargo" and the reasons for its variability. *Biomeditsina* [Biomedicine]. 2015, 4, pp. 19-23. [In Russian]
9. Medik V. A. *Statistics in medicine and biology*. Moscow, Medicine Publ., 2000, 412 p. [In Russian]
10. Meerson F. Z., Pshennikova M. G. *Adaptatsiya k stressornym situatsiyam i fizicheskim nagruzkam* [Adaptation to stressful situations and physical activity]. Moscow, Medicine Publ., 1988, 256 p.
11. Mosse I. B. Sports genetics: yesterday, today, tomorrow. *Trudy Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta* [Transactions of Belarusian State University]. 2012, 7 (1), pp. 56-68. [In Russian]
12. Myakinchenko E. B., Seluyanov V. N. *Razvitie lokal'noi myshechnoi vynoslivosti v tsiklicheskih vidakh sporta* [Development of local muscle endurance in cyclic sports]. Moscow, TVT Divizion Publ., 2005, 338 p.
13. Patent RF 2617206, IPC G09B 23/28 (2006/01). A method for modeling physical fatigue in rats under desynchronization conditions. Gostyukhina A. A., Zaitsev K. V., Zamoshchina T. A., Svetlik M. V., Zhukova O. B., Abdulkina N. G., Zaitsev A. A., Vorob'ev V. A. 2006, 12, 7 p.
14. Rozhentsov V. V., Polevshchikov M. M. *Utomlenie pri zanyatiyakh fizicheskoi kul'turoi i sportom: problemy, metody issledovaniya* [Fatigue in physical education and sports: problems, research methods]. Moscow, Sovetskii sport Publ., 2006, 280 p.
15. RF GOST R-53434-2009 *Printsipy nadležashchei laboratornoi praktiki* [Principles of Good Laboratory Practice]. Moscow, Standartinform Publ., 2009, 17 p.
16. Sel'e G. *Stress bez distressa* [Stress without distress]. Moscow, Progress Publ., 1982, 128 p.
17. Con'kin V. D. The problem of assessing physical performance. *Vestnik sportivnoi nauki* [Bulletin of sports science]. 2010, 3, pp. 37-42. [In Russian]
18. Brancaccio P., Lippi G., Mifulli N. Biochemical markers of muscular damage. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2010, 48 (6), pp. 757-767.
19. Geir S., Robstad B., Skjnsberg O. H., Borchsenius F. Respiratory gas exchange indices for estimating the threshold. *Journal of Sports Science and Medicine*. 2005, 4, pp. 29-36.
20. Nicolaidis M. J., Jamurtas A. Z., Paschalis V. The effect of muscle-damaging exercise on blood and skeletal muscle oxidative stress: magnitude and time-course considerations. *Sports Med.* 2008, 38 (7), pp. 579-606.

Контактная информация:

Гостюхина Алена Анатольевна — кандидат биологических наук, научный сотрудник экспериментальной лаборатории биомедицинских технологий ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр федерального медико-биологического агентства»

Адрес: 634009, г. Томск, ул. Розы Люксембург, д. 1
E-mail: exper@med.tomsk.ru

УДК: 546.67:612.6:57.084.1

DOI: 10.33396/1728-0869-2020-10-23-30

НЕОЖИДААННЫЙ ЭФФЕКТ ДЛИТЕЛЬНОГО ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА НА РОЖДАЕМОСТЬ У МЫШЕЙ

© 2020 г. *И. Зиньковская, А. Л. Ивлиева, Е. Н. Петрицкая, Д. А. Рогаткин

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»,
г. Москва; *Объединенный институт ядерных исследований, г. Дубна

Наночастицы способны преодолевать биологические барьеры, поэтому их передача от матери к потомству через плацентарный барьер и при лактации с молоком может негативно сказываться на появлении, развитии и выживании потомства. *Основная цель* исследования – изучение когнитивных способностей у потомства самок мышей, имевших постоянный контакт с наночастицами серебра (AgNP) во время беременности и лактации. Данная работа – фрагмент исследований, связанный с обнаруженным неожиданным влиянием наночастиц на рождаемость. *Методы.* Начиная с недели до спаривания и до окончания лактации, экспериментальные самки пили раствор AgNP концентрацией 25 мкг/мл, контрольные мыши пили воду. Оценивалось количество потомства. Содержание серебра в органах и тканях у самок и потомства оценивалось методом нейтронно-активационного анализа. Эксперимент на рождаемость был повторен дважды. *Результаты.* В обоих экспериментах в экспериментальной группе рождаемость примерно вдвое превысила таковую в контрольной группе. Выживаемость потомства не различалась. В первом эксперименте родилось в экспериментальной группе 117 детенышей, в контрольной 62, средняя рождаемость на самку 4,68 (95 % ДИ: 3,87–5,61) и 2,48 (95 % ДИ: 1,9–3,18) соответственно, $p < 0,001$. Во втором эксперименте родилось 29 и 17 мышат в группах, средняя рождаемость на самку 5,8 (95 % ДИ: 3,8–8,33) и 3,4 (95 % ДИ: 1,98–5,44), $p = 0,077$. В образцах органов и тканей экспериментальных самок и потомства среднее содержание серебра составило $(3,77 \pm 2,03)$ и $(4,13 \pm 1,52)$ мкг/г соответственно, $p = 0,369$. В контрольной группе содержание серебра в образцах самок и потомства не превышало фонового уровня в $(0,05 \pm 0,04)$ мкг/г, $p < 0,001$. *Вывод.* Неожиданный, но выраженный и воспроизводимый эффект наночастиц серебра на рождаемость требует дальнейшего изучения и репликации в других исследованиях.

Ключевые слова: наночастицы, серебро, биологический барьер, хроническое воздействие, потомство, рождаемость, внутриутробное воздействие, нейтронно-активационный анализ

UNEXPECTED REPRODUCTIVE EFFECT OF PROLONGED ORAL ADMINISTRATION OF SILVER NANOPARTICLES IN LABORATORY MICE

*I. Ziniovskaya, A. L. Ivlieva, E. N. Petritskaya, D. A. Rogatkin

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M. F. Vladimirovskiy,
Moscow; *Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Moscow Region, Russia

Nanoparticles overcome biological barriers, therefore, their mother-to-offspring transmission through the placental barrier or during lactation may have deleterious effects on development and survival of the offspring. *The aim* of the study was to assess exposure to silver nanoparticles (AgNP) during pregnancy and lactation on cognitive impairments in the offspring in mice. This short report presents unexpected findings on the effect of AgNP on fertility. *Methods.* Mice in the experimental group were received a solution of AgNP at concentration of 25 μg / ml in drinking water from one week before mating until the end of lactation. Mice in the control group drank clean water during the same period. The silver content in mice organs and tissues was assessed by the neutron activation analysis. The experiment to count the offspring was repeated twice. *Results.* In both experiments an unexpected effect was observed: in the experimental group the birth rate was approximately twice as high as in the control group. In the first experiment, 117 pups were born in the experimental group vs. 62 in the control group. The average number of pups per mouse was 4.68 (95 % CI: 3.87–5.61) in the experimental group and 2.48 (95 % CI: 1.9–3.18) in the control group, $p < 0.001$. In the second experiment there were 29 vs. 17 pups, or 5.8 (95 % CI: 3.8–8.33) and 3.4 (95 % CI: 1.98–5.44) pups per mouse, respectively, $p = 0.077$. In the samples of organs and tissues of the experimental mice and pups, the average silver content was 3.77 ± 2.03 and 4.13 ± 1.52 $\mu\text{g/g}$ ($p = 0.369$), respectively. In the control group, the silver content in the samples of females and offspring did not exceed the background level of 0.05 ± 0.04 $\mu\text{g/g}$ ($p < 0.001$). No difference in survival of the offspring was observed. *Conclusions:* We found a significant reproductive effect of silver nanoparticles in laboratory mice. These findings need replication in other studies. Further research on reproductive effect of silver nanoparticles is warranted.

Key words: nanoparticles, silver, biological barrier, chronic exposure, offspring, birth rate, prenatal exposure, neutron activation analysis

Библиографическая ссылка:

Зиньковская И., Ивлиева А. Л., Петрицкая Е. Н., Рогаткин Д. А. Неожиданный эффект длительного перорального приема наночастиц серебра на рождаемость у мышей // Экология человека. 2020. № 10. С. 23–30.

For citing:

Ziniovskaya I., Ivlieva A. L., Petritskaya E. N., Rogatkin D. A. Unexpected Reproductive Effect of Prolonged Oral Administration of Silver Nanoparticles in Laboratory Mice. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2020, 10, pp. 23–30.

В современном мире наночастицы поступают в организм человека пока еще в малых дозах и чаще всего естественными путями — с пищей и водой перорально, с воздухом ингаляционно, через кожу и т. д. [1, 5]. Однако в мировой литературе накоплен

уже достаточно большой объем доказательств токсичности наночастиц и наноматериалов, особенно углеродных нанотрубок и тяжелых металлов, для биологических тканей и органов даже в относительно небольших концентрациях [4, 12, 13, 24–26].

Проблема безопасности наноматериалов находится в центре внимания многих международных организаций примерно с начала 2000-х годов. В США исследования в этой области проводятся под эгидой FDA, в Евросоюзе — под эгидой OECD, IEC, EFSA, ECETOC. Такие международные организации, как ВОЗ, Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН (ФАО), Международный институт наук о жизни (ILSI), также не остаются в стороне и инициируют различные научные исследования.

В России исследования по проблеме нанобезопасности стали проводиться по инициативе Роспотребнадзора с конца 2006 года (Постановление Главного санитарного врача Российской Федерации (РФ) от 31/10/2007 № 79 «Об утверждении Концепции токсикологических исследований, методологии оценки риска, методов идентификации и количественного определения наноматериалов»). В 2010 году были утверждены гигиенические нормативы ГН 1.2.2633-10 «Гигиенические нормативы содержания приоритетных наноматериалов в объектах окружающей среды», которые впервые установили значения допустимых концентраций наноматериалов в воздухе рабочей зоны, в воде водоемов, а также в питьевой воде. Был разработан подход к оценке степени потенциальной опасности наноматериалов на основе метода математического моделирования, реализованный в методических рекомендациях (МР) по выявлению наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека (МР 1.2.2522-09. — 2009). При этом исходным положением МР является то, что наноматериалы во всех случаях должны быть отнесены к новым видам продукции, поэтому характеристика потенциального риска от них для здоровья человека и состояния среды обитания является обязательной в соответствии с законами РФ № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» и № 29-ФЗ «О качестве и безопасности пищевых продуктов».

Степень токсичности наночастиц зависит от множества факторов: природы наночастиц, их концентрации, формы и размеров, площади поверхности, среды, в которой они находятся, и т. д. [1, 25, 26]. Сильно влияет также и характер контакта человека с наночастицами — разовый или хронический [1, 4]. Последний наиболее опасен и характерен, например, для работников производств, имеющих дело с наночастицами, производящими их, и т. п. Тем более установлено, что наночастицы способны проникать сквозь биологические барьеры [1, 17, 22, 26], в частности через плацентарный барьер [7], накапливаться в тканях и органах [17, 25, 29], влиять на беременность [14, 27]. Из-за малого размера и низкой растворимости наночастицы (например, металлов), как правило, не распознаются защитными системами организма, не подвергаются химическому разложению и медленно или вовсе не выводятся из организма [9–11]. Процесс их накопления в организме может

быть на первых порах абсолютно незаметным для рабочего. Поэтому профессиональное сообщество врачей-профпатологов одними из первых забило тревогу и инициировали соответствующие исследования [1, 4, 10, 24]. Было даже высказано предположение, что в производственных условиях при хроническом контакте рабочих с наночастицами металлов и при их проникновении через гематоэнцефалический барьер в мозг у рабочих наноиндустрии могут возникать неизвестные ранее нозологические формы неврологических и психических профзаболеваний [1]. В том числе, безусловно, можно ожидать негативное влияние наночастиц металлов и на репродуктивное здоровье женщин, работающих на производстве наночастиц, потребляющих наночастицы с биологически активными пищевыми добавками, использующих косметику с наночастицами и т. д., а также на здоровье их детей, потенциально подвергающихся экспозиции наночастиц во время внутриутробного развития и/или в период грудного вскармливания [7, 14, 17, 22, 27].

На основании изложенного целью нашего основного трехлетнего исследования является изучение в эксперименте влияния хронического перорального приема коллоидного раствора наночастиц серебра (AgNP) на когнитивные способности потомства самок мышей, принимавших AgNP с начала периода спаривания до окончания периода лактации. Способность наночастиц металлов преодолевать плацентарный и гематоэнцефалический барьеры, их слабая растворимость и медленное выведение из организма, особенно после прохождения барьера, позволяет предположить возможное негативное влияние наночастиц не только на мозг матери, но и на когнитивные способности потомства. В своем исследовании мы изучаем когнитивные способности в экспериментах с пространственным научением и пространственной памятью [20].

Однако данное краткое сообщение посвящено наблюдению (case report) в рамках этого исследования неожиданного эффекта увеличения рождаемости у мышей, принимавших AgNP. В двух повторных одинаковых экспериментах наблюдалась практически удвоенная рождаемость в экспериментальных группах по сравнению с группами контроля, которые пили чистую воду вместо раствора AgNP.

Методы

В питомнике «Столбовая» (РФ, Московская область) были закуплены выведенные там мыши — белые, беспородные, аутбредной популяции (ICR), возраст 1,5–2 месяца. Генотип — генетически контролируемая закрытая колония нелинейных мышей. Данные мыши гетерозиготны по неопределённому числу генов, стандартно используются для оценки безопасности лекарственных препаратов, биологически активных добавок, косметических средств и т. д. Было закуплено для экспериментов 72 мыши: 50 самок и 10 самцов для первого эксперимента, 10 самок и 2 самца для второго эксперимента. Средний вес особи

составлял ($25,2 \pm 1,3$) г в первом эксперименте и ($28,3 \pm 1,0$) г во втором.

Методика экспериментов и условия содержания животных в виварии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» (МОНИКИ) были одобрены Этическим комитетом организации в 2019 году и соответствовали директиве Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 года о защите животных, использующихся для научных целей. Всех животных содержали в виварии МОНИКИ в стальных клетках размером $31,5 \times 23 \times 15,7$ см, первоначально группами по 2–5 особей в клетке (самцов и самок отдельно), при естественном освещении и средней температуре воздуха $22–24$ °С, со свободным доступом к обычному комбикорму и питью (чистой воде). Клетки чистили раз в день.

В качестве источника AgNP использовали коммерчески доступный и серийно выпускаемый концентрированный (13 мг/мл) коллоидный раствор AgNP «Арговит-С». Производитель — ООО НПЦ «Вектор-Вита» (г. Новосибирск, РФ). Чтобы избежать агрегации наночастиц в растворе, производитель использует наночастицы размером менее 20 нм, поверхностно-стабилизированные оболочкой из поливинилпирролидона (ПВП) с концентрацией ПВП в растворе 187 мг/мл. Согласно [16] ПВП не обладает ни генотоксичностью, ни острой токсичностью, ни канцерогенностью, ни репродуктивной токсичностью, в том числе при повторных дозах. Способ получения наночастиц и их основные характеристики указаны в патенте [3]. Производитель гарантирует, что раствор сохраняет свои свойства в течение двух лет. Для исследований закупался свежий раствор, срок годности в процессе всех исследований не истек. Диаметр AgNP в закупленном препарате (среднее $\pm$ СКО) в ($8,7 \pm 1,4$) нм был подтвержден измерениями в НИЦ «Курчатовский институт». Для определения размеров AgNP использовался метод динамического рассеяния света на спектрометре Malvern [2]. Такой диаметр позволяет изучать проникновение наночастиц через гематоэнцефалический, плацентарный и любые другие биологические барьеры [1, 7, 26].

Экспериментальный раствор AgNP, покрытых оболочкой из ПВП, концентрацией 25 мкг/мл готовился авторами статьи путем разведения исходного концентрированного коллоидного раствора AgNP «Арговит-С» питьевой водой в соотношении 520:1. Раствор готовился в ходе эксперимента каждые 1–2 дня и разливался в питьевые бутылочки по мере их опорожнения мышами. Бутылочки имеют шаровую поилку, поэтому испарение раствора и изменение его концентрации за время опорожнения бутылочки мышами фактически исключено. Данная концентрация была выбрана в наших экспериментах как наибольшая из возможных для получения значимого токсического эффекта, но которая еще не приводит к повышенной

смертности в группе животных [19]. Хотя ранее мы сообщали об отсутствии токсического воздействия AgNP вплоть до концентраций в 100 мкг/мл [8] (при анализе гистологических препаратов сердца, печени, почек и селезенки мышей патологических изменений отмечено не было), в ряде последующих неудачных экспериментов мы наблюдали повышенную смертность животных в группе с концентрацией AgNP в 50 мкг/мл. В одном из таких экспериментов у нас погибло около 40 % животных в экспериментальной группе, поэтому упор в описываемых исследованиях был сделан на концентрации в 25 мкг/мл.

Для проведения исследования животных далее распределяли по двум равным группам, по 25 самок и 5 самцов в каждой в первом эксперименте и по 5 самок и 1 самцу в каждой во втором эксперименте. Через неделю после распределения животных по группам самцов посадили в клетки к самкам для размножения, по 1 самцу на 5 самок в одной клетке на три дня. С этого момента на протяжении 2 месяцев и одной недели, т. е. до окончания лактации (до момента, когда потенциальная передача наночастиц от матерей к потомству в принципе прекращается), экспериментальные самки пили раствор AgNP, к которому у них был свободный доступ, а контрольные самки — чистую воду тоже со свободным доступом (рис. 1). Самцы в период спаривания в экспериментальной группе так же свободно контактировали с раствором AgNP, как и самки. После спаривания и фиксации факта беременности самок самцов от них отсаживали. Таким образом, в экспериментальной группе рожденные детеныши, как минимум, могли контактировать с AgNP, прошедшими через плацентарный барьер во время пренатального развития, и с AgNP, получаемыми от матерей с молоком. Возможно и влияние самцов, подвергшихся экспозиции AgNP в период спаривания, на последующее зачатие и развитие плода.

Потомство подсчитывали дважды: в недельном возрасте (рождаемость) и по окончании лактации (выживаемость). Потомство оценивалось и сравнивалось по головам, в абсолютном выражении, какие-либо статистические методы оценки здесь не применялись в силу очевидности результата.

Потребление раствора мышами в эксперименте контролировалось ежедневно по уменьшению количества раствора в поилке. В эксперименте предполагалось, что в среднем каждая особь в клетке выпивает примерно равное количество жидкости в сутки в сравнении с сородичами, поэтому оценка потребления раствора AgNP в клетке на одну особь проводилась усредненно: общее выпитое количество жидкости делилось на число мышей в клетке. Предварительно было оценено среднее суточное потребление жидкости одной мышью при потреблении стандартного комбикорма в условиях вивария МОНИКИ: одна особь за сутки выпивает в среднем ($5,43 \pm 0,40$) мл жидкости [6]. Таким образом, одна мышь в клетке в



Рис. 1. Свободный доступ животных к комбикорму и питью (раствору AgNP или воде)

условиях эксперимента с AgNP в среднем должна была потреблять в сутки порядка 135 мкг AgNP ($5,4 \text{ мл} \times 25 \text{ мкг/мл} = 135 \text{ мкг}$).

В исследование по изучению когнитивных дисфункций и уровня накопления AgNP в тканях и органах далее были включены только самки и их потомство, тогда как самцов использовали только для размножения. Оценку когнитивных способностей матерей и потомства в сравнении экспериментальной и контрольной групп проводили в водном лабиринте Мориса [19, 20]. Эти результаты детально будут описаны в других работах и не являются предметом данной статьи.

Для оценки накопления AgNP в тканях и органах экспериментальных животных в первом эксперименте по окончании лактации часть самок и потомства (по 5 особей соответственно) были усыплены методом внутрибрюшинного введения водного раствора уретана (из расчета 1,2 г сухого уретана на кг массы тела), и от каждой мыши были взяты образцы органов (головной мозг, печень, почки, легкие) и тканей (кровь). Образцы были упакованы в алюминиевую фольгу, высушены в течении 24 часов при температуре 75 °C и переданы в Лабораторию нейтронной физики им. И. М. Франка Объединенного института ядерных исследований (ОИЯИ, г. Дубна) для количественного определения содержания в образцах серебра методом нейтронно-активационного анализа [2, 7, 28, 29]. Метод реализован на установке РЕГАТА импульсного быстрого реактора ИБР-2 с кадмиевым низкотемпературным каналом. Температура в каналах облучения ИБР-2 не превышает 60–70 °C, обеспечивая анализ биологических образцов без их повреждения. Для определения содержания изотопов серебра и железа образцы облучаются в кадмиевом канале потоком резонансных нейтронов с $3,31 \times 10^{12}$ нейтронов на см² в секунду. Затем активность образцов, т. е. количественное содержание изотопов металлов, измеряется

дважды после времени охлаждения в 4 и 20 дней. Время одного измерения варьировало от 1,5 часа до 5 часов. Этот метод позволяет отдельно определять накопление серебра в крови и в клеточных мягких тканях, включая нейрональные ткани мозга, путем отдельного определения содержания активированного серебра в крови, в мягких клеточных тканях с кровью, и отдельного определения содержания крови в мягкой клеточной ткани по уровню содержания активированного железа, входящего в гемоглобин крови. То есть с помощью этого метода можно, например, для мозга определить содержание серебра именно от AgNP, прошедших гематоэнцефалический барьер.

В плане обработки результатов в программе OpenEpi version 3.01 (www.OpenEpi.com) был проведен анализ частот рождаемости на одну самку с расчетом двусторонних 95 % доверительных интервалов (95 % ДИ) и расчетом соотношений рождаемости в двух группах в каждом эксперименте. Статистическая значимость различий рассчитывалась с помощью точного критерия Фишера.

Дополнительно оценивалось отдельно для самок и потомства в обеих группах среднее арифметическое содержание серебра в образцах тканей и органов, а также стандартное отклонение (среднее $\pm$ СКО). В программе IBM SPSS Statistics v25 (IBM corp., USA) проверялась гипотеза различия содержания серебра в образцах группы контроля и группы эксперимента отдельно для самок и их потомства. В силу невыполнения условий применения параметрических критериев сравнение содержания серебра в двух группах проводили с помощью критерия Манна — Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Во избежание эффекта случайности наблюдаемой повышенной рождаемости после первого случая наблюдения, как уже указывалось во введении, был проведен второй эксперимент, идентичный первому, но

только для оценки рождаемости без оценки накопления серебра в тканях в целях сохранения животных.

Результаты

В первом эксперименте рождаемость в экспериментальной группе была зафиксирована в количестве 117 детенышей, что значительно превышало таковую в контрольной группе (62 детеныша) почти в два раза. Выживаемость потомства была примерно равной в обеих группах: 97,4 % (114 из 117) и 100 % соответственно (точный критерий Фишера, $p = 0,552$). Средний показатель рождаемости (95 % ДИ) на одну самку составил в экспериментальной группе 4,68 (3,87–5,61) детёныша, в контрольной – 2,48 (1,9–3,18), точный критерий Фишера, $p < 0,001$. Таким образом, рождаемость в экспериментальной группе была статистически значимо в 1,89 раза выше, чем в контрольной (95 % ДИ: 1,39–2,57).

Во втором эксперименте были получены схожие данные: 29 детенышей родилось у экспериментальных самок и 17 у контрольных, и все потомство выжило (100 % выживаемость в обеих группах). Средний показатель рождаемости на самку (95 % ДИ) в экспериментальной группе составил 5,8 (3,88–8,33) детёныша, в контрольной – 3,4 (1,98–5,44), $p = 0,077$. Соотношение рождаемости в экспериментальной группе к контрольной во втором эксперименте составило 1,71 (95 % ДИ: 0,94–3,1).

Наглядно эти результаты представлены на рис. 2.

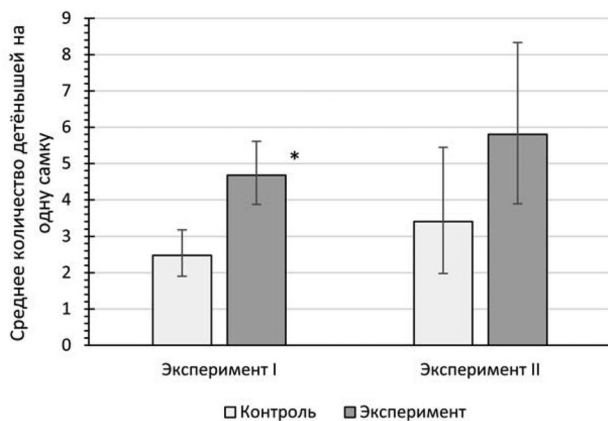


Рис. 2. Сравнение рождаемости на одну самку во время экспериментов I и II в контрольной и экспериментальной группах. Линии погрешности на графике представлены границами 95 % двустороннего доверительного интервала;

* – статистически значимые различия между группами

В образцах органов и тканей экспериментальных самок и их потомства содержание серебра составило (среднее $\pm$ СКО): в мозге (серебро, прошедшее гематоэнцефалический барьер) – ($0,36 \pm 0,08$) и ($0,38 \pm 0,10$) мкг/г ($p = 0,371$) для самок и их потомства соответственно; в крови – ($1,40 \pm 0,62$) и ($3,77 \pm 1,19$) мкг/г ($p = 0,001$); в печени – ($3,94 \pm 0,91$) и ($3,7 \pm 1,04$) мкг/г ($p = 0,733$); в легких – ($6,6 \pm 1,36$) и ($5,3 \pm 1,75$) мкг/г ($p = 0,129$); в почках – ($2,49 \pm 0,85$) и ($2,93 \pm 1,16$) мкг/г ($p = 0,513$).

Как видно, кроме данных по крови, где содержание серебра отличается почти в 3 раза, у потомства больше, а у самок меньше, статистически значимых отличий содержания серебра в других тканях и органах между экспериментальными самками и их потомством зафиксировано не было. В среднем содержание серебра в органах и тканях экспериментальных самок и их мышат составило соответственно ($3,77 \pm 2,03$) и ($4,13 \pm 1,52$) мкг/г ($p = 0,369$). В контрольной группе содержание серебра в образцах как самок, так и потомства не превышало фонового уровня в ($0,05 \pm 0,04$) мкг/г ($p < 0,001$) при чувствительности метода в 2–3 нг/г [7]. Таким образом, во всех образцах экспериментальных животных и их потомства содержание серебра было минимум в 10 раз выше, чем у контрольных мышей.

Обсуждение результатов

В результате проведенных исследований было обнаружено содержание серебра в органах и тканях экспериментальных животных, как самок, так и их потомства, минимум в 10 раз превышающее таковое у контрольных животных. Повышенный уровень накопления серебра был зафиксирован в том числе и в нейрональной ткани мозга, причем как у матерей, так и у их потомства. Таким образом, хронический и непрерывный контакт самок с AgNP в период спаривания, беременности и лактации приводит не только к существенному накоплению AgNP в их тканях и органах, в том числе защищенных биологическими барьерами, но и к проникновению AgNP в организм потомства с преодолением минимум гематоэнцефалического барьера уже у детенышей. Однако этот результат можно считать в целом ожидаемым в свете высказываемых гипотез, теоретических положений и уже опубликованных результатов исследований других авторов [1, 7, 17, 24, 25, 27, 29].

Более неожиданной оказалась практически удвоенная рождаемость в экспериментальных группах по сравнению с группами контроля, причем она наблюдалась дважды подряд. Единственным различием между группами животных в обсуждаемом исследовании было наличие или отсутствие длительного контакта самок с AgNP, поэтому логично сделать предположение о влиянии на рождаемость либо AgNP, либо материала их покрытия – ПВП. Механизм такого влияния пока авторам не известен и требует, безусловно, дальнейшего изучения и объяснения (если результаты будут четко воспроизводиться в последующих экспериментах), особенно ввиду того, что обычно рассматривается токсическое и угнетающее воздействие AgNP на процесс размножения [23].

Особенностью проведенного и обсуждаемого исследования было то, что самки (и самцы) в данном исследовании начали потреблять AgNP в период спаривания, с ежедневным потреблением порядка 135 мкг AgNP, и продолжали контакт с ними длительно (хронически) на протяжении порядка двух месяцев. Известные на сегодня авторам из литературы

схожие эксперименты по оценке влияния наночастиц металлов на потомство животных [7, 8, 18] несколько различаются методически. Например, мы в своем исследовании 2011 года сообщали [8], что различий в потомстве экспериментальных и контрольных групп мышей при приеме самками AgNP нами не обнаружено. Однако в том исследовании экспериментальные самки подвергались хронической экспозиции AgNP на протяжении одного месяца и до периода спаривания. В период спаривания и беременности они уже пили чистую воду. То есть налицо меньшая продолжительность контакта самок с AgNP и другая схема эксперимента. Наоборот, в исследовании [7], которое проводилось на крысах, AgNP вводились самкам уже после зачатия в период беременности, один раз на 20-й день беременности. Средний размер AgNP был существенно больше, порядка 35 нм, и отсутствовала контрольная группа для оценки изменения рождаемости. Таким образом, если сравнивать полученный результат с результатами этих исследований, то можно сделать вывод, что ключевое отличие — воздействие AgNP в период спаривания.

Более или менее схожий с нашим эксперимент описан в [18]. Раствор AgNP серебра, размером (7.9 ± 0.95) нм, покрытие — цитрат, ежедневно вводили крысам принудительно через рот (через зонд): самцам — 42 дня (14 дней до спаривания, 14 дней во время спаривания, 14 дней после спаривания), а самкам — до 52 дней (начиная с 14 дней до спаривания и по первые 4 дня лактации). Экспериментальных животных разделили на три группы по 10 особей, 5 самцов и 5 самок, с различными суточными дозами получаемых AgNP: 62,5, 125 и 250 мкг на 1 г массы животного (существенно больше доза). Контрольным животным давали равный таковому у экспериментальных крыс объем дистиллированной воды. При подсчете потомства статистически значимых различий в рождаемости в группах эксперимента и контроля не зафиксировано, однако приведенное в публикации среднее на самку количество рожденных крысят в каждой из экспериментальных групп примерно на единицу выше группы контроля. Такой результат, отличный от нашего, может быть объяснен, например, очень большими дозами AgNP, использованием крыс вместо мышей (слабый довод), строгим использованием пар для размножения вместо группы из 5 самок на 1 самца, как в нашем эксперименте, или другими веществом покрытия наночастиц. Последнее заставляет задуматься над тем, что действующим фактором может оказаться не серебро как металл и не сами металлические наночастицы, а, в нашем случае, вещество покрытия — ПВП.

Безусловно, еще одним недостатком проведенного нами исследования в свете обсуждаемых результатов является отсутствие контроля гормонального статуса у самок и самцов в период их спаривания, в том числе отсутствие доказательства равного гормонального статуса в группах эксперимента и контроля, т. к. механизм влияния AgNP может быть связан, напри-

мер, с нарушением гормонального баланса в присутствии AgNP в организме самок [14]. Не исключено и влияние AgNP на гормональный статус самцов в период спаривания, т. к. известны, например, данные о влиянии AgNP на морфологию спермы [21]. Нельзя исключить и просто случайного факта наличия по каким-либо причинам повышенного гормонального статуса самок или самцов в группах эксперимента (самцы даже более вероятно, т. к. их было меньше, чем самок, в 5 раз).

Вместе с тем удвоенная рождаемость может указывать и на повышенное рождение однояйцевых близнецов (наиболее интересная гипотеза, по мнению авторов). Из экспериментов известно [15], что у млекопитающих для достижения полиэмбрионии (для искусственного разделения групп клеток зародыша на разных стадиях его развития) достаточно выполнить отделение бластомеров друг от друга путем химического растворения блестящей оболочки (*zona pellucida*) или механически разделять морулу или бластоцисту, например, микро-лезвием на примерно равные по количеству клеток части. Если AgNP или материал их покрытия каким-то образом ослабляют структурные связи между гликопротеинами блестящей оболочки, вызывая ее преждевременный распад на 2–3-й день после оплодотворения, или препятствуют формированию клеточных контактов при образовании морулы (бластоцисты), то появление однояйцевых близнецов в таком эксперименте становится объяснимым.

Безусловно, подтверждение существования влияния AgNP или их покрытия на рождаемость и объяснение механизма — это предмет дальнейших исследований. Сегодня можно лишь осторожно констатировать сам факт полученного результата. Возможно, это было исключительно случайное стечение обстоятельств. Однако эффект был нами отмечен дважды, а это может также указывать и на его закономерное проявление.

Заключение

Неожиданный эффект увеличения почти в два раза рождаемости у самок мышей, хронически контактировавших с AgNP в период спаривания, беременности и лактации, по сравнению с группой контроля наблюдался дважды в эксперименте. Удвоенная рождаемость может указывать на повышенное количество однояйцевых близнецов. Однако это может быть и эффект от влияния AgNP на гормональный статус самок и/или самцов, а также быть случайным стечением обстоятельств. В любом случае требуется последующее воспроизведение эксперимента для подтверждения (опровержения) закономерности наблюдаемого эффекта с обязательным контролем гормонального статуса мышей-родителей и проверкой наличия однояйцевых близнецов в выводах.

Благодарности

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 19-015-00145а.

Авторство

Зиньковская И., Рогаткин Д. А. и Петрицкая Е. Н. разработали общую концепцию исследований; Ивлиева А. Л. и Петрицкая Е. Н. разработали и предложили детальный план исследований, а также проводили основную работу с животными в виварии МОНИКИ и подготовили первый вариант статьи; Зиньковская И. работала с образцами тканей и органов животных, определяла содержание серебра в образцах тканей в ОИЯИ г. Дубна и внесла существенный вклад в подготовку обзора для первого варианта статьи; Рогаткин Д. А. внес существенный вклад в обсуждение и анализ полученных результатов, подготовил расширенный второй вариант статьи.

Конфликт интересов отсутствует.

Зиньковская Инга — SPIN 6814-1720; ORCID 0000-0003-0820-887X

Ивлиева Александра Леонидовна — SPIN 5555-1343; ORCID 0000-0002-0331-6233

Петрицкая Елена Николаевна — SPIN 2641-3111; ORCID 0000-0002-3836-0103

Рогаткин Дмитрий Алексеевич — SPIN 9130-8111; ORCID 0000-0002-7755-308X

Список литературы / References

1. Абаева Л. Ф., Шумский В. И., Петрицкая Е. Н., Рогаткин Д. А., Любченко П. Н. Наночастицы и нанотехнологии в медицине сегодня и завтра // Альманах клинической медицины. 2010. № 22. С. 10–16.
Abaeva L. F., Shumskii V. I., Petritskaya E. N., Rogatkin D. A., Lyubchenko P. N. Nanoparticles and nanotechnologies today and beyond. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny* [Almanac of Clinical Medicine]. 2010, 22, pp. 10-16. [In Russian]
2. Анциферова А. А., Бузулуков Ю. П., Демин В. А., Демин В. Ф., Рогаткин Д. А., Петрицкая Е. Н., Абаева Л. Ф., Кашкаров П. К. Методы радиоактивных индикаторов и нейтронно-активационного анализа для исследований биокинетики наночастиц в живом организме // Российские нанотехнологии. 2015. № 10 (1–2). С. 84–91.
Antsiferova A. A., Buzulukov Yu. P., Demin V. A., Demin V. F., Rogatkin D. A., Petritskaya E. N., Abaeva L. F., Kashkarov P. K. Radiotracer methods and neutron activation analysis for the investigation of nanoparticle biokinetics in living organisms. *Rossiiskie nanotekhnologii* [Nanotechnologies in Russia]. 2015, 10 (1-2), pp. 84-91. [In Russian]
3. Бурмистров В. А., Бурмистров А. В., Бурмистров И. В., Бурмистров А. В., Пестряков А. Н., Одегова Г. В., Богданчикова Н. Е. Способ получения коллоидных наночастиц серебра: пат. 2602534 С2 Российская Федерация. 2016. Опубл. 20.11.2016. Бюл. № 32.
Burmistrov V. A., Burmistrov A. V., Burmistrov I. V., Burmistrov A. V., Pestryakov A. N., Odegova G. V., Bogdanchikova N. E. *Sposob polucheniya kolloidnykh nanochastich srebra* [Method of obtaining colloidal silver nanoparticles]. Patent RF, no. 2602534 C2, 2016.
4. Измеров Н. Ф., Ткач А. В., Иванова Л. А. Нанотехнологии и наночастицы — состояние проблемы и задачи медицины труда // Медицина труда и промышленная экология. 2007. № 8. С. 1–5.
Izmerov N. F., Tkach A. V., Ivanova L. A. Nanotechnologies and nanoparticles - state of problem and goals of occupational medicine. *Medsina truda i promyshlennaia ehkologiya*. 2007, 8, pp. 1-5. [In Russian]
5. Кабешев Б. О., Бонцевич Д. Н., Бордак С. М. Нанотехнологии и их возможности // Проблемы здоровья и экологии. 2009. № 1. С. 144–149.
Kabeshev B. O., Bontsevich D. N., Bordak S. M. Nanotechnologies and their facilities. *Problemy zdorov'ya i ekologii* [Problems of health and ecology]. 2009, 1, pp. 144-149. [In Russian]
6. Лопатина М. В., Петрицкая Е. Н., Ивлиева А. Л. Зависимость потребления жидкости лабораторными мышами от рациона // Лабораторные животные для научных исследований. 2018. № 3. С. 96–99. DOI: 10.29296/261872X-2018-03-10
Lopatina M. V., Petritskaya E. N., Ivlieva A. L. Dependence of liquid intake in laboratory mice from diet. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy* [Laboratory animals for science]. 2018, 3, pp. 96-99. DOI: 10.29296/261872X-2018-03-10 [In Russian]
7. Мельник Е. А., Бузулуков Ю. П., Демин В. Ф., Гмошинский И. В., Тышко Н. В., Тутьельян В. А. Перенос наночастиц серебра через плаценту и молоко матери в эксперименте на крысах in vivo // Acta Nature. 2013. № 5 (3). С. 111–119.
Mel'nik E. A., Buzulukov Yu. P., Demin V. F., Gmo-shinskii I. V., Tyshko N. V., Tutel'yan V. A. Transfer of silver nanoparticles through the placenta and breast milk during in vivo experiments on rats. *Acta Nature*. 2013, 5 (3), pp. 111-119. [In Russian]
8. Петрицкая Е. Н., Абаева Л. Ф., Рогаткин Д. А., Литвинова К. С., Бобров М. А. К вопросу о токсичности наночастиц серебра при пероральном введении коллоидного раствора // Альманах клинической медицины. 2011. № 25. С. 9–12.
Petritskaya E. N., Abaeva L. F., Rogatkin D. A., Litvinova K. S., Bobrov M. A. On the problem of silver nanoparticles toxicity after oral administration of colloidal solution. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny* [Almanac of Clinical Medicine]. 2011, 25, pp. 9-12. [In Russian]
9. Потапов А. И., Ракитский В. Н., Тулакин А. В., Луценко Л. А., Ильницкая А. В., Егорова А. М., Гвоздева Л. Л. Безопасность наночастиц и наноматериалов для окружающей и производственной среды // Гигиена и санитария. 2013. № 3. С. 8–14.
Potapov A. I., Rakitskii V. N., Tulakin A. V., Lutsenko L. A., Il'nitskaya A. V., Egorova A. M., Gvozdeva L. L. Safety of nanoparticles and nanomaterials for environmental and occupational space. *Gigiena i Sanitariya*. 2013, 3, pp. 8-14. [In Russian]
10. Сутункова М. П. Оценка токсического действия наночастиц NiO при ингаляционном поступлении // Медицина труда и промышленная экология. 2019. № 2. С. 86–91. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-2-86-91
Sutunkova M. P. The experimental assessment of NiO nanoparticles toxicity in inhalation exposure. *Medsina truda i promyshlennaia ehkologiya*. 2019, 2, pp. 86-91. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-2-86-91 [In Russian]
11. Трофимова С. А. Методологические подходы к оценке биологического действия наноматериалов // Journal of Biomedical Technologies. 2015. № 1. С. 38–44. DOI: 10.15393/j6.art.2015.3283
Trofimova S. A. Methodological approaches to assess of the biological effect of nanomaterials. *Journal of Biomedical Technologies*. 2015, 1, pp. 38-44. DOI: 10.15393/j6.art.2015.3283 [In Russian]
12. Хотимченко С. А., Гмошинский И. В., Тутьельян В. А. Проблема обеспечения безопасности нано-

размерных объектов для здоровья человека // Гигиена и санитария. 2009. № 5. С. 7–10.

Khotimchenko S. A., Gmshinskii I. V., Tutel'yan V. A. The problem of ensuring the safety of nanoscale objects for human health. *Gigiena i Sanitariya*. 2009, 5, pp. 7-10. [In Russian]

13. Bahadar H., Maqbool F., Niaz K., Abdollahi M. Toxicity of nanoparticles and an overview of current experimental models. *Iranian Biomedical Journal*. 2016, 20 (1), pp. 1-11. DOI: 10.7508/ibj.2016.01.001

14. Brohi R. D., Wang Li, Talpur H. S., Wu Di, Khan F. A., Bhattarai D., Rehman Z.-U., Farmanullah F., Huo L.-J. Toxicity of nanoparticles on the reproductive system in animal models: a review. *Frontiers in Pharmacology*. 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5591883/> (accessed: 19.04.2020). DOI: 10.3389/fphar.2017.00606

15. Casser E., Israel S., Boiani M. Multiplying embryos: experimental monozygotic polyembryony in mammals and its uses. *International Journal of Developmental Biology*. 2019, 63, pp. 143-155. DOI: 10.1387/ijdb.190016mb

16. Food Safety Commission of Japan (FSCJ). Polyvinylpyrrolidone. Risk Assessment Report: Food Additives. Food Safety. 2014, 2 (1), pp. 12-13. DOI: 10.14252/foodsafetyfscj.2014012s

17. Hadrup N., Lam H. R. Oral toxicity of silver ions, silver nanoparticles and colloidal silver - A review. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2014, 68, pp. 1-7. DOI: 10.1016/j.yrtph.2013.11.002

18. Hong J.-S., Kim S., Lee S. H., Jo E., Lee B., Yoon J., Eom I.-Ch., Kim H.-M., Kim P., Choi K., Lee M.-Y., Seo Y.-R., Kim Y., Lee Y., Choi J., Park K. Combined repeated-dose toxicity study of silver nanoparticles with the reproduction/developmental toxicity screening test. *Nanotoxicology*. 2013, 8 (4), pp. 349-362. DOI: 10.3109/17435390.2013.780108

19. Ivlieva A. L., Demin V. A., Petritskaya E. N., Antsiferova A. A. Preliminary results on the impact of nanoparticles on brain functioning. *Materials Today: Proceedings*. 2017, 4, pp. 6901-6907. DOI: 10.1016/j.matpr.2017.07.019

20. Ivlieva A. L., Petritskaya E. N., Rogatkin D. A., Demin V. A. Methodological characteristics of the use of the Morris water maze for assessment of cognitive function in animals. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2017, 47 (4), pp. 484-493. DOI: 10.1007/s11055-017-0425-z

21. Lafuente D., Garcia T., Blanco J., Sánchez D. J., Sirvent J. J., Domingo J. L. Effects of oral exposure to silver nanoparticles on the sperm of rats. *Reproductive Toxicology*. 2016, 60, pp. 133-139. DOI: 10.1016/j.reprotox.2016.02.007

22. Naik P., Cucullo L. In vitro blood-brain barrier models: current and perspective technologies. *J. Pharm. Sci.* 2012, 101 (4), pp. 1337-1354. DOI: 10.1002/jps.23022

23. Raj A., Shah P., Agrawal N. Dose-dependent effect of silver nanoparticles (AgNPs) on fertility and survival of *Drosophila*: An in-vivo study. *PLoS ONE*. 2017, 12 (5). Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0178051> (accessed: 19.04.2020). DOI: 10.1371/journal.pone.0178051

24. Schulte P. A., Schubauer-Berigan M. K., Mayweather C., Geraci Ch. L., Zumwalde R., McKernan J. L. Issues in the development of epidemiologic studies of workers exposed to engineered nanoparticles. *Journal of Occupational & Environmental Medicine*. 2009, 51 (3), pp. 323-335. DOI: 10.1097/JOM.0b013e3181990c2c

25. Sharma A., Muresanu D. F., Patnaik R., Sharma H. S. Size- and age-dependent neurotoxicity of engineered metal nanoparticles in rats. *Molecular Neurobiology*. 2013, 48 (2), pp. 386-396. DOI: 10.1007/s12035-013-8500-0

26. Shilo M., Sharon A., Baranes K., Motiei M., Lellouche J. P. M., Popovtzer R. The effect of nanoparticle size on the probability to cross the blood-brain barrier: an in-vitro endothelial cell model. *Journal of Nanobiotechnology*. 2015, 13. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25880565/> (accessed: 19.04.2020). DOI: 10.1186/s12951-015-0075-7

27. Yang H., Sun C., Fan Z., Tian X., Yan L., Du L., Liu Y., Chen Ch., Liang X., Anderson G. J., Keelan J. A., Zhao Y., Niea G. Effects of gestational age and surface modification on materno-fetal transfer of nanoparticles in murine pregnancy. *Scientific Reports*. 2012, 2, p. 847. DOI: 10.1038/srep00847

28. Zinicovscaia I., Grozdov D., Yushin N., Ivlieva A., Petritskaya E., Rogatkin D. Neutron activation analysis as a tool for tracing the accumulation of silver nanoparticles in tissues of female mice and their offspring. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. 2019, 322, pp. 1079-1083. DOI: 10.1007/s10967-019-06746-9

29. Zinicovscaia I., Pavlov S. S., Frontasyeva M. V., Ivlieva A. L., Petritskaya E. N., Rogatkin D. A. Accumulation of silver nanoparticles in mice tissues studied by neutron activation analysis. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. 2018, 318 (2), pp. 985-989. DOI: 10.1007/s10967-018-6193-6

Контактная информация:

Рогаткин Дмитрий Алексеевич — доктор технических наук, доцент, заведующий лабораторией медико-физических исследований ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.

E-mail d.rogatkin@monikiweb.ru

УДК 614.2:616-084

DOI: 10.33396/1728-0869-2020-10-31-37

КОРПОРАТИВНЫЕ ПРОГРАММЫ УКРЕПЛЕНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

© 2020 г. С. П. Ковалев, Е. Р. Яшина, *И. Б. Ушаков, П. С. Турзин,
К. Е. Лукичев, А. В. Генералов

ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», г. Москва; *ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, г. Москва

Под корпоративной программой укрепления здоровья работников понимают внедренную работодателем программу, включающую комплекс организационных, профилактических, оздоровительных, социально-экономических и иных мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья работников, повышение их работоспособности и качества жизни путем формирования у них здорового образа жизни и поведения, уменьшающего риски их профессиональному здоровью. Применительно к работающим выделяют профессиональное и корпоративное здоровье. Профессиональное здоровье рассматривается как способность организма работающего человека обеспечивать высокую и длительную работоспособность, а также профессиональное долголетие в условиях его профессиональной деятельности. Под корпоративным здоровьем понимают один из компонентов корпоративной культуры организации (компании), обеспечивающий наряду с сохранением и улучшением здоровья, благополучия и трудоспособности работников повышение эффективности их деятельности и поддержание высокого имиджа организации. Выполнено дескриптивное исследование отечественных достижений в области создания и внедрения корпоративных программ укрепления здоровья работников. Специально рассмотрены особенности и эффективность функционирования систем медицинского обеспечения ведущих отечественных компаний и реализации ими корпоративных программ, направленных на сохранение и укрепление профессионального здоровья и продление профессионального долголетия работников. Статья подготовлена в рамках выполнения научно-исследовательской работы государственного задания Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации.

Ключевые слова: работающее население, профессиональное здоровье, корпоративные программы

CORPORATE WORKPLACE HEALTH PROMOTION PROGRAMS IN THE RUSSIAN FEDERATION

S. P. Kovalev, E. R. Yashina, *I. B. Ushakov, P. S. Turzin, K. E. Lukichev, A. V. Generalov

Russian Academy of national economy and public administration under the President of the Russian Federation, Moscow; *State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Corporate workplace health promotion programs include a broad range of activities supported by the employer and directed at health promotion and disease prevention among the employees resulting in reduction of occupational health risks and forming healthy lifestyles. Corporate health and occupational health are the most common terms related to health in a workplace. Occupational health deals with devising and implementing policy instruments on workers' health, protecting and promoting health at the workplace to ensure long and productive professional career in given occupational conditions. Corporate health is one of the components of the corporate culture, which in addition to reduction of occupational risks and general health protection of the employees supports health promotion, increase in productivity and forming an good image of the employer. A descriptive study summarizing best practices in creating and implementing corporate workplace health promotion programs in the Russian Federation was performed. The effectiveness of these programs in the leading Russian companies is also discussed. This paper was written as a part of the research on state assignment to the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration.

Key words: working population, professional health, corporate programs

Библиографическая ссылка:

Ковалев С. П., Яшина Е. Р., Ушаков И. Б., Турзин П. С., Лукичев К. Е., Генералов А. В. Корпоративные программы укрепления профессионального здоровья работников в Российской Федерации // Экология человека. 2020. № 10. С. 31–37.

For citing:

Kovalev S. P., Yashina E. R., Ushakov I. B., Turzin P. S., Lukichev K. E., Generalov A. V. Corporate Workplace Health Promotion Programs in the Russian Federation. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2020, 10, pp. 31-37.

Под корпоративной программой укрепления здоровья работников понимают внедренную работодателем программу, включающую комплекс организационных, профилактических, оздоровительных, социально-экономических и иных мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья работников, и повышение их работоспособности и качества жизни

путем формирования у них здорового образа жизни и поведения, уменьшающего риски их профессиональному здоровью. Внедрение корпоративных программ укрепления здоровья работников позволяет работодателю как сохранять здоровье работающих в организации (компании), так и повышать ее имидж. Применительно к работающим выделяют профес-

сиональное и корпоративное здоровье. Профессиональное здоровье рассматривается как способность организма работающего человека обеспечивать высокую и длительную работоспособность, а также профессиональное долголетие в условиях его профессиональной деятельности [10, 14].

Под корпоративным здоровьем понимают один из компонентов корпоративной культуры организации (компании), обеспечивающий наряду с сохранением и улучшением здоровья, благополучия и трудоспособности работников повышение эффективности их деятельности и поддержание высокого имиджа организации.

Принципиально оба эти определения объединяет необходимость в укреплении способности организма работника сохранять компенсаторные и защитные свойства и резервы, обеспечивающие его высокую работоспособность при выполнении им профессиональных функций. Поэтому они имеют определенную идентичность и могут в определенной степени использоваться как синонимы.

Корпоративные программы укрепления здоровья работников подразумевают комплекс мероприятий, предпринимаемых работодателем для улучшения состояния здоровья работников, улучшения микроклимата в коллективе, в целях профилактики заболеваний, повышения безопасности, производительности и эффективности труда работников организации (компании).

Следует отметить, что корпоративные программы укрепления профессионального здоровья работников — это важный компонент системы охраны здоровья работающих.

Необходимо также подчеркнуть, что корпоративные программы укрепления здоровья являются проявлением социальной ответственности работодателя и его инвестициями в трудовые ресурсы организации (компании).

Таким образом, укрепление профессионального здоровья работников предполагает формирование на производстве здоровьесберегающих условий, способствующих уменьшению вероятности возникновения как профессионально детерминированных заболеваний, так и социально значимых хронических неинфекционных заболеваний. Определенная часть смертей от неинфекционных заболеваний обусловлена несоблюдением принципов здорового образа жизни и наличием ряда вредных привычек: табакокурения, злоупотребления алкоголем, нездорового питания и малой физической активности [3, 7].

В связи с этим проведен анализ опыта создания и внедрения корпоративных программ укрепления здоровья работников ведущими отечественными компаниями.

Статья подготовлена в рамках выполнения научно-исследовательской работы государственного задания Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации.

Создание и внедрение корпоративных программ укрепления здоровья работников в стране

В Российской Федерации (РФ) сформирована законодательная база, регламентирующая организацию профилактики заболеваний и пропаганду здорового образа жизни населения, в том числе трудоспособного возраста [5].

В настоящее время в соответствии с Указом Президента РФ от 07.05.2018 № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» в стране реализуется национальный проект «Демография», содержащий федеральный проект «Формирование системы мотивации граждан к здоровому образу жизни, включая здоровое питание и отказ от вредных привычек», в рамках которого реализуются аналогичные региональные проекты.

В связи с этим в стране стало достаточно массовым явлением разработка и внедрение работодателями корпоративных программ укрепления профессионального здоровья работников. В качестве примеров можно привести внедрение в медицинских организациях Чувашской Республики корпоративной программы «Здоровье на рабочем месте. Начни с себя» [1] и Вологодской области — корпоративной программы «Будь здоров. Начни с себя» [2].

Сведения о библиотеке корпоративных практик отечественных компаний приводятся на сайте Российского союза промышленников и предпринимателей (РСПП) (<http://xn--o1aabe.xn--p1ai/simplepage/biblioteka-korporativnykh-praktik/>). В этом банке данных представлены 607 программ (корпоративных практик) 198 компаний. Программы по охране здоровья персонала направлены на оценку рисков для здоровья, реализацию мероприятий гигиены труда, организацию медицинских осмотров, экстренное медицинское реагирование, использование системы добровольного медицинского страхования, популяризацию здорового образа жизни среди работников, поддержку медицинских учреждений и т. д.

Наряду с этим на сайте Министерства здравоохранения РФ также размещена библиотека корпоративных программ укрепления здоровья трудоспособного населения, подготовленная совместно с Национальным медицинским исследовательским центром терапии и профилактической медицины Минздрава России (НМИЦ), РСПП, экспертным и бизнес-сообществом в рамках выполнения федерального проекта «Укрепление общественного здоровья» (<https://www.rosminzdrav.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravohranenie/zozh>). Эта библиотека корпоративных программ включает 552 корпоративные программы 190 компаний.

Выполнен сбор исходных данных по проблеме изучения особенностей и эффективности функционирования систем медицинского обеспечения около тридцати ведущих отечественных организаций нефтегазового комплекса и иных крупных обществ и компаний по реализации ими корпоративных программ и других ме-

роприятий, направленных на сохранение и укрепление профессионального здоровья и продление профессионального долголетия работников, посредством изучения официальных сайтов вышеупомянутых организаций (обществ, компаний и других), а также официального сайта Министерства здравоохранения РФ, сайта РСПП и ряда публикаций [4, 6, 8, 9, 11–13 и др.].

В результате изучения структуры и особенностей функционирования систем медицинского обеспечения ведущих отечественных обществ и компаний, осуществляющих деятельность в нефтегазовой, металлургической, горнодобывающей и других сферах, оказалось, что национальные бизнес-структуры реализуют в абсолютном большинстве четыре основные модели организации производственных систем здравоохранения:

1. Наличие собственной системы медицинского обеспечения, имеющей локальную или полииерархическую структуру, а также оригинальных стратегий (концепций) развития этой системы.

2. Наличие собственной системы медицинского обеспечения, имеющей локальную или полииерархическую структуру, а также использование возможностей медицинских услуг дополнительного медицинского страхования.

3. Организация структуры системы медицинского обеспечения по территориально-производственному принципу.

4. Использование только медицинских услуг дополнительного медицинского страхования.

В основном национальные корпорации используют второй вариант медицинского обеспечения своих работников.

Однако соблюдение принципов здорового образа жизни еще не стало традиционным для большей части населения страны трудоспособного возраста.

Исходя из этого отечественные крупные компании разработали и внедрили целый ряд корпоративных программ укрепления здоровья работников, направленных как на улучшение условий и процессов их труда, так и на внедрение среди них, членов их семей и местных жителей принципов здорового образа жизни и т. д.

Направления типовых корпоративных программ укрепления здоровья работников:

- профилактика ухудшения здоровья, снижения самочувствия и работоспособности работников;
- скрининг на выявление состояния здоровья работников;
- мониторинг состояния здоровья работников;
- управление рисками возникновения заболеваний;
- исключение вредных привычек (табакокурение, злоупотребление алкоголем и др.);
- соблюдение принципов здорового питания;
- повышение физической активности;
- обеспечение психического здоровья и благополучия;
- оптимизация процесса и условий деятельности на рабочем месте;

• повышение вовлеченности работников в мероприятия, направленные на формирование здорового образа жизни и т. д.

Так, в ПАО «НК Нефть» выполняются следующие корпоративные программы:

- по организации и проведению диспансеризации работников компании, направленной на раннее выявление сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний;
- по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний;
- «Живите дольше!».

В ПАО «Газпром нефть» выполняется корпоративная программа по поддержке здорового образа жизни сотрудников «Академия здоровья», направленная на пропаганду здорового образа жизни, формирование ответственного отношения к собственному здоровью среди работников компании, создание здорового климата в коллективе и повышение эффективности деятельности всех сотрудников. В рамках программы проводятся лекции о формировании здорового образа жизни, принципах правильного питания, стрессоустойчивости, обучающие сессии, вебинары, тренинги и мастер-классы.

Медицинским управлением ПАО «Газпром» выполняется ряд целевых программ:

- профилактика гриппа и вирусных гепатитов;
- продление активного профессионального долголетия персонала;
- создание единой медицинской информационно-управляющей системы;
- профилактика заболеваний органов зрения;
- формирование здорового образа жизни персонала, профилактика алкоголизма, наркомании, психосоматических заболеваний, сердечно-сосудистой и эндокринной патологии и др.

В ООО «Газпром трансгаз Югорск» выполняется программа по пропаганде и популяризации здорового образа жизни, а также программа «Профилактика наркомании».

ООО «Газпром добыча Надым» реализует корпоративные программы «Промышленная профилактическая медицина как составляющая социальной политики» и «Здоровый образ жизни работников».

Особое внимание в ООО «Иркутская нефтяная компания» уделяется пропаганде здорового образа жизни, в компании успешно работает программа по компенсации затрат на занятия спортом.

В ОАО «СУЭК» действует программа «Здоровье», которая включает трёхэтапное внедрение обязательных медицинских и профилактических мероприятий, организацию информационной системы по охране здоровья, а также выполняются программы «Безопасное поведение» (Safetybehavior) и «Предупреждение смертельного травматизма».

Много лет на ОАО «Магнитогорский металлургический комбинат» действует программа «Охрана материнства, отцовства, детства».

В ПАО «СИБУР холдинг» в рамках выполнения корпоративной программы «Здоровье СИБУР»

реализуются подпрограммы: «Здоровый смысл», «Здоровое питание СИБУР», «Информирование сотрудников по вопросам здорового питания» и другие, направленные на укрепление здоровья работников и членов их семей.

В ОАО «РЖД» реализуется корпоративная программа «Поддержка здоровья и здорового образа жизни» в целях охраны здоровья и продления профессионального долголетия работников. Также выполняется программа по улучшению здоровья женщин — работниц ОАО «РЖД».

Госкорпорация «Росатом» совместно с дочерней организацией «Атом-Спорт» объявили 2019 год для своих работников годом здоровья. Целью проекта стала популяризация здорового образа жизни среди сотрудников, организация новых универсальных спортивных площадок в городах атомщиков, организация и проведение ряда мероприятий по различным видам спорта. Осуществлялись постройка спортивных комплексов и создание универсальных спортивных площадок.

Государственная корпорация «Ростех» выполняет корпоративную программу «ЗОЖ-реалити «Осознанное питание» по оздоровлению образа питания сотрудников».

В Государственной корпорации «Ростех» также реализуется корпоративная программа «Вовлечение сотрудников предприятий и членов их семей в систематические занятия физической культурой и спортом через сеть физкультурно-спортивных клубов, создаваемых Всероссийским физкультурно-спортивным обществом «Трудовые резервы» по месту работы».

Кроме этого в Госкорпорации «Ростех» выполняется программа для детей работников предприятий по определению их функциональных возможностей и предрасположенности к разным физическим нагрузкам и видам спорта. Целью является оценка текущего уровня функциональных возможностей и предрасположенности к разным физическим нагрузкам и видам спорта детей сотрудников предприятий, а также формирование у детей мотивации к занятиям физической культурой и спортом.

АО «Группа компаний «Медси» реализует корпоративную программу «Будь здоров с МЕДСИ!», включающую проведение различных школ здоровья, лекций и других мероприятий по формированию здорового образа жизни с участием врачей-волонтеров и сотрудников МЕДСИ.

ПАО «Северсталь» реализует комплексную программу «Здоровье «Северстали». Цели программы — повышение доступности и качества здравоохранения. Также организованы и действуют программы: «Диспансерное наблюдение», «Школа сахарного диабета», «Очная и заочная школы артериальной гипертонии», «Школа по снижению веса», «Стоматологическая помощь».

В компании «ФосАгро» в рамках поддержки и укрепления здоровья работников, обеспечения безопасных условий труда реализуется утвержденная концепция социальной политики, предусматривающая

выполнение программ «Здоровье» и «Улучшение социально-бытовых условий труда».

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» выполняется корпоративная программа «Здоровье», направленная на укрепление здоровья сотрудников посредством формирования здорового образа жизни и раннего выявления заболеваемости.

ПАО «Татнефть» реализует корпоративную программу по развитию массового спорта и формированию здорового образа жизни, направленную на укрепление здоровья как работников компании, так и жителей регионов деятельности компании.

Лучшие инновационные практики, применяемые при реализации корпоративных программ

Медицинские службы и подразделения ведущих отечественных организаций нефтегазового комплекса и иных крупных обществ и компаний при реализации корпоративных программ используют значительное количество различных инноваций и лучших практик профилактики, экспресс-диагностики, мониторинга, реабилитации и оздоровления:

— Разработан ряд новых моделей здравоохранения, внедряемых в целях организации комплексной системы медицинского обеспечения работников для улучшения их работоспособности, сохранения профессионального здоровья и продления профессионального долголетия (ПАО «Газпром», ПАО «Сургутнефтегаз», ОАО «Суэк», ОАО РЖД, Российская Группа «ФосАгро» и др.).

— Создан ряд концепций и стратегий развития методологии и технологий промышленной медицины, дополняющих систему охраны труда и промышленной безопасности, а также системы обязательного и добровольного страхования (ПАО «Газпром», ПАО «Газпром нефть», ПАО «Лукойл», ПАО «НК «Роснефть», Государственная корпорация «Ростех» и др.).

— Разработан и внедрен комплект нормативной документации, регламентирующей медицинское обеспечение и оказание экстренной медицинской помощи на производстве, а также эвакуацию с использованием санитарной авиации с удаленных промышленных площадок (ПАО «Газпром», ПАО «НК «Роснефть»).

— Разработано и внедрено типовое оснащение здравпунктов (ПАО «Газпром», ПАО «КАМАЗ», ПАО «Норникель», ОАО «Суэк»).

— Разработана и реализована новая маршрутизация трехэтапных медосмотров вахтовых работников: первый — в одной из клиник города, второй — предполетный, в лицензированном медпункте на территории аэропорта, и третий — после прилета на платформу, по результатам которого врач выдает допуски на опасные виды работ (ПАО «Газпром нефть»).

— Разработана и реализована новая схема транспортировки в случае заболевания вахтового рабочего на платформе в стационар специальным санитарным авиабортom (ПАО «Газпром нефть»).

— Проведены целевые обследования персонала ПАО «Лукойл» силами выездных медицинских бригад.

— Осуществлен систематический выезд многопрофильных и специализированных врачебных бригад для медицинского обеспечения и профилактических осмотров персонала (ПАО «Газпром», ПАО «Сургутнефтегаз»).

— Проводится комплексное обследование в «Мобильных центрах здоровья» (ОАО РЖД).

— Проводятся выездные скрининговые кардиологические обследования работников, входящих в группу риска (ПАО «Сургутнефтегаз»).

— Проводится дополнительная диспансеризация на базе муниципальных амбулаторно-поликлинических учреждений (ПАО «Ростелеком»).

— Сформирован в ПАО «НК «Роснефть» Экспертный совет по промышленной медицине, в состав которого входят врачи — организаторы промышленной медицины.

— Проводятся комплексные аудиты системы медицинского обеспечения и организации экстренной медицинской помощи на базе всех здравпунктов ПАО «НК «Роснефть».

— Успешно внедряется и активно используется в ПАО «Норникель» инновационная электронная система медицинских осмотров. Система полностью автоматизирована и позволяет проводить измерения артериального давления, пульса, температуры тела, а также тесты на алкогольное и наркотическое опьянение. После всех медицинских процедур система формирует заключение о допуске или недопуске сотрудника к работе и делает соответствующую запись в электронном журнале медосмотров. Данные со всех установок выведены в корпоративную сеть компании, что позволяет дистанционно актуализировать базу данных пользователей. Также система может направлять статистические отчеты.

— В целях обеспечения работников горячим питанием в ОАО «Суэк» устраивают передвижные столовые и закупают высококачественные термосы. Чтобы в ночных сменах работники чувствовали себя хорошо, составляют специальное меню из «легких» продуктов, не вызывающих дискомфорта в желудочно-кишечном тракте и не повышающих уровень сахара в крови, что позволяет снизить риск возникновения сонливости. Также подается зеленый чай, а не кофе. Работникам, которые выбирают блюда из программы «здорового питания», компания компенсирует полную стоимость обеда. Если же обед состоит лишь из некоторых рекомендованных программой блюд, то и стоимость его компенсируется лишь частично.

— В компаниях активно развиваются цифровая экосистема и методы электронного здравоохранения (ПАО «Газпром», Государственная корпорация «Росатом», ПАО «Ростелеком», Государственная корпорация «Ростех», ОАО РЖД и др.):

- методы дистанционного контроля над состоянием здоровья;
- система дистанционного межкомиссионного мониторинга состояния здоровья;
- цифровые сервисы, повышающие доступность и качество медицинских услуг (электронные

медкарты, онлайн-запись к специалистам, теле-медицина);

- системы поддержки принятия управленческих, клинических, экспертных и иных решений и т. д.

— Разработан Государственной корпорацией «Ростех» ряд методических рекомендаций, направленных на идентификацию и оценку рисков, проведение внутреннего аудита, оценку размера ущерба от травматизма на производстве и профессиональной заболеваемости и т. д.

— Принят ряд управленческих решений в направлении улучшения морально-психологического климата в коллективах, роста общего уровня физического и производственного здоровья, сплочения коллективов предприятий путем проведения большого количества физкультурно-оздоровительных и спортивных мероприятий (ПАО «Газпром нефть», ПАО «Лукойл», Государственная корпорация «Ростех», ПАО «Северсталь», ПАО «Татнефть» и др.).

— Развивается информационно-коммуникативное обеспечение: публикуются корпоративные издания для информационной поддержки реализуемых корпоративных программ в сфере здоровья, формируется среди работников ответственное отношение к здоровью, доводится информация о доступных ресурсах для повышения их физической активности и организуемых медицинских мероприятиях (ПАО «Газпром», ПАО «Лукойл», ПАО «НК «Роснефть», ООО «Иркутская нефтяная компания», ПАО «СИБУР Холдинг» и др.).

Результаты эффективности реализации корпоративных программ

Выявлена значительная эффективность реализации корпоративных программ укрепления здоровья работников, имеющих выраженную социальную направленность:

— В 2018 г. увеличена доля охвата работников и финансирование ключевых социальных программ в сравнении с 2017-м: на 56 % — добровольное медицинское страхование работников и членов семьи, на 40 % — санаторно-курортное лечение, на 18 % — негосударственное пенсионное обеспечение, дотации на питание и прочее (Государственная корпорация «Ростех»).

— Оказывается ежегодно за счет средств ДМС работникам, членам их семей и пенсионерам компании (более 30 тыс.) специализированная медицинская помощь в условиях стационара, около 80 тыс. проходят реабилитационное лечение в санаторно-курортных учреждениях, около 140 тыс. работников проходят ежегодное диспансерное обследование (ООО «Газпром трансгаз Югорск»).

— В 2018 г. в здравницах периметра компании, а также в других санаторно-курортных и оздоровительных организациях было оздоровлено более 78 тыс. работников, членов их семей и пенсионеров (ПАО «НК Нефть»).

— Вследствие реализации комплексных лечебно-профилактических мероприятий общее снижение

продолжительности временной утраты трудоспособности работников компании по заболеваниям органов кровообращения составляет 16,4 %. За последние пять лет произошло уменьшение заболеваемости работников компании на 27,1 %, а первичный выход на инвалидность снизился до 48 % (ПАО «Северсталь»).

— Достигнуто снижение у работников с вредными и тяжелыми условиями труда числа случаев заболеваемости, временной утраты трудоспособности по болезни и смертности (ООО «Газпром добыча Надым», ООО «Газпром добыча Оренбург»).

— Снижение значений показателей временной нетрудоспособности по причине производственного травматизма персонала, доли часто и длительно болеющих по причине соматических заболеваний и по причине травматизма на фоне увеличения доли здоровых работников (ОАО «СУЭК»).

— В течение двух лет реализации программы «Здоровье» удалось достичь существенного снижения количества дней временной нетрудоспособности — 0,9 дня на одного сотрудника. Программа «Здоровье» достигла цели формирования благоприятного имиджа, положительно повлияв на восприятие работодателя в глазах работника (ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ»).

— Определена по результатам 2017 и 2018 гг. позитивная динамика значений показателей эффективности функционирования компании, что в определенной мере обусловлено формированием в рамках реализации корпоративных программ ответственного отношения работников к своему здоровью. Каждый год выполняется более десяти тысяч коллективных профилактических мероприятий. Осуществляется вакцинация 363,3 тыс. работников компании (ОАО «РЖД»).

— Спортивно-оздоровительная программа ПАО «Северсталь» «Стальная энергия» — лауреат премии «Спорт и Россия», признана лучшей в России спортивной программой для сотрудников в области спорта и здорового образа жизни 2015 года.

— Программа «Здоровье» была удостоена золотой медали на Всероссийском конкурсе «Здоровье и безопасность — 2015» в номинации «Высокоэффективные решения в области профилактики и реабилитации здоровья работников». Также эта программа получила премию Сколково «Лидеры безопасности» в номинации «Лучшая программа года» в категории «Безопасность труда и производства: защита и укрепление здоровья сотрудников» (ОАО «СУЭК»).

— Телемедицинские проекты «Газпром нефти» признаны лучшими проектами на 25 Международной школе «Современные аспекты телемедицины» и т. д.

Заключение

Разработка и внедрение на предприятиях сырьевого и производственного секторов экономики страны корпоративных программ укрепления здоровья являются одним из важных компонентов сформированной системы управления сохранением профессионального здоровья и продлением профессионального долголетия работников.

Эти корпоративные программы формируются из ряда приоритетных, часто инновационных профилактических, диагностических и оздоровительно-реабилитационных мероприятий, предназначенных для реализации в условиях производственной среды.

Целесообразно использовать имеющийся уникальный опыт деятельности национальных компаний в области сохранения и укрепления профессионального здоровья и продления профессионального долголетия работников, с учетом их адаптации к условиям и особенностям деятельности конкретной организации, при разработке и внедрении новых корпоративных программ.

Особое внимание в процессе формирования у трудоспособного населения мотивации на ведение здорового образа жизни, сохранение и укрепление здоровья следует уделять средствам массовой информации: прессе, радио, телевидению, Интернету, постоянно обновляя информационные материалы по пропаганде здорового образа жизни на сайтах организаций, изготавливая различные памятки и информационные материалы.

Авторство

Ковалев С. П. внес существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретацию данных, утвердил присланную в редакцию рукопись; Яшина Е. Р. внесла существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретацию данных; Ушаков И. Б. участвовал в анализе и интерпретации данных, а также в переработке первого варианта статьи на предмет актуального аналитического содержания; Турзин П. С. участвовал в получении, анализе и интерпретации данных и подготовке первого варианта статьи; Лукичев К. Е. участвовал в получении, анализе и интерпретации данных и подготовке первого варианта статьи; Генералов А. В. участвовал в получении, анализе и интерпретации данных.

Ковалев Сергей Петрович — SPIN 1773-8034

Яшина Елена Романовна — SPIN 8244-4925

Ушаков Игорь Борисович — ORCID 0000-0002-0270-8622; SPIN 7120-1771

Турзин Петр Степанович — ORCID 0000-0001-5231-8000; SPIN 4531-9350

Лукичев Константин Евгеньевич — ORCID 0000-0003-1873-2608; SPIN 4157-3014

Генералов Андрей Вячеславович — SPIN 1011-1699

Список литературы

1. *Ананьева С. И.* Корпоративная программа «Здоровье на рабочем месте. Начни с себя». URL: korporativnaya_programma_zdorovje_29012016.pdf (дата обращения: 18.12.2019).

2. *Андреева Е. И.* Проект корпоративной программы укрепления здоровья на рабочем месте «Будь здоров. Начни с себя». URL: bud_zdorov_nachni_s_sebya.pdf (дата обращения: 20.11.2019).

3. *Арутюнов А. Т., Денисенко В. И., Турзин П. С., Ходжаев С. С.* Профилактическая медицина и эпидемиология: энциклопедический словарь-справочник / под ред. Г. Г. Онищенко и В. И. Покровского. М.: Смоленск: Маджента, 2010. 756 с.

4. Билый А. М., Сысоев В. Н., Апчел В. Я., Даринский Ю. А. Проект концепции по сохранению здоровья и продлению профессионального долголетия человека // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2014. № 1 (45). С. 191–196.

5. Засимова Л. С., Хоркина Н. А., Калинин А. М. Роль государства в развитии программ укрепления здоровья на рабочем месте // Вопросы государственного и муниципального управления. 2014. № 4. С. 69–94.

6. Лукичев К. Е., Яшина Е. Р. К вопросу о месте инновационных технологий в механизме мотивации населения к занятиям физической культурой и массовым спортом // Теория и практика физической культуры. 2017. № 2. С. 97–100.

7. Миронов С. П., Арутюнов А. Т., Турзин П. С. Факторы риска заболеваний человека и их профилактика. М.: Принт-Ателье, 2008. 272 с.

8. Панова Т. В. Производственная медицина в системе факторов национальной безопасности // Вопросы экономики и права. 2016. № 6. С. 52–58.

9. Панова Т. В. Здоровье работающего населения — важнейшее условие качества и производительности труда // Экономические науки. 2018. № 161. С. 39–41.

10. Разумов А. Н., Пономаренко В. А., Пискунов В. А. Здоровье здорового человека (Основы восстановительной медицины) / под ред. В. С. Шинкаренко. М.: Медицина, 1996. 413 с.

11. Рекомендации по разработке и внедрению корпоративных программ по поддержке здорового образа жизни сотрудников предприятий. URL: <http://libed.ru/konferencii-raznoe/509347-1-rekomendacii-razrabotke-vnedreniyu-korporativnih-programm-podderzhke-zdorovogo-obraza-zhizni-sotrudnikov-predpriya.php> (дата обращения: 20.11.2019).

12. Российский бизнес и цели устойчивого развития: сборник корпоративных практик / Е. Н. Феоктистова, Г. А. Копылова, М. Н. Озерянская, М. В. Москвина, Н. И. Хофманн, Д. Р. Пуртова. М.: РСПП, 2018. 200 с.

13. Рыбаков И. А. Экономическая эффективность программ по укреплению корпоративного здоровья, а также профилактических программ на рабочем месте для сотрудников с краткосрочной временной нетрудоспособностью // Биозащита и биобезопасность. 2015. № 1 (22). С. 10–17.

14. Ушаков И. Б., Арутюнов А. Г., Шерешков Г. М., Турзин П. С. Введение в авиационную медицину. М.; Воронеж, 2002. 350 с.

References

1. Ananieva S. I. *Korporativnaya programma «Zdorov'e narabochem meste. Nachni s sebya»* [Corporate program "Health in the workplace. Start with ourselves"]. Available at: korporativnaya_programma_zdorovje_29012016.pdf (accessed: 18.12.2019).

2. Andreeva E. I. *Proekt korporativnoi programmy ukrepleniya zdorov'ya na rabochem meste «Bud' zdorov. Nachni s sebya»* [Project of the corporate program for health promotion in the workplace "Be healthy. Start with ourselves"]. Available at: bud_zdorov_nachni_s_sebya.pdf (accessed: 20.11.2019).

3. Arutyunov A. T., Denisenko V. I., Turzin P. S., Khodzhaev S. S. *Profilakticheskaya meditsina i epidemiologiya* [Preventive medicine and epidemiology]. Eds. G. G. Onishchenko V. I. Pokrovskii. Moscow, Smolensk, Madzhenta Publ., 2010, 756 p.

4. Bilyi A. M., Sysoev V. N., Apchel V. Ya., Darinskiy Yu. A. Draft concept on health preservation and extension of professional longevity of human beings. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii* [Bulletin of Russian Military Medical Academy]. 2014, 1 (45), pp. 191-196. [In Russian]

5. Zasimova L. S., Chorkina N. A., Kalinin A. M. Health policy and worksite wellness programs in Russia. *Voprosy gosudarstvennogo i munitsipalnogo upravleniya* [Public Administration Issues]. 2014, 4, pp. 69-94. [In Russian]

6. Lukichev K. E., Yashina E. R. Role of innovation technologies in motivating people for mass physical culture and sports. *Teoriya i praktika fizicheskoi kultury* [Theory and Practice of Physical Culture]. 2017, 2, pp. 97-100. [In Russian]

7. Mironov S. P., Arutyunov A. T., Turzin P. S. *Faktory riska zabolevaniy cheloveka i ikh profilaktika* [Risk factors for human diseases and their prevention]. Moscow, Print-Atele Publ., 2008, 272 s.

8. Panova T. V. Industrial medicine in the system of national security factors. *Voprosy ekonomiki i prava* [Economic and Law Issues]. 2016, 6, pp. 52-58. [In Russian]

9. Panova T. V. Health of the working population is the most important condition for quality and labor productivity. *Ekonomicheskie nauki* [Economic sciences]. 2018, 161, pp. 39-41. [In Russian]

10. Razumov A. N., Ponomarenko V. A., Piskunov V. A. *Zdorov'e zdorovogo cheloveka (Osnovy vosstanovitel'noi meditsiny)* [Health of a healthy person (Fundamentals of restorative medicine)], ed. V. S. Shinkarenko. Moscow, Medicina Publ., 1996. 413 p.

11. *Rekomendatsii po razrabotke i vnedreniyu korporativnykh program po podderzhke zdorovogo obraza zhizni sotrudnikov predpriyatii* [Recommendations for the development and implementation of corporate programs to support a healthy lifestyle of employees]. Available at: <http://libed.ru/konferencii-raznoe/509347-1-rekomendacii-razrabotke-vnedreniyu-korporativnih-programm-podderzhke-zdorovogo-obraza-zhizni-sotrudnikov-predpriya.php> (accessed: 20.11.2019).

12. *Rossiiskiy biznes i tseli ustoychivogo razvitiya. Sbornik korporativnykh praktik* [Russian business and sustainable development goals. Collection of corporate practices] / E. N. Feoktistova, G. A. Kopylova, M. N. Ozeryanskaya, M. V. Moskvina, N. I. Khofmann, D. R. Purtova. Moscow, 2018, 200 p.

13. Rybakov I. A. The economic efficiency of corporate health promote program and alsoof prophylactic programs at workplace for employees with short-term disability. *Biozashchita i biobezopasnost'* [Biosecurity and biosecurity]. 2015, 1 (22), pp. 10-17. [In Russian]

14. Ushakov I. B., Arutyunov A. G., Shereshkov G. M., Turzin P. S. *Vvedenie v aviatsionnyu meditsinu* [Introduction to aviation medicine]. Moscow, Voronezh, 2002, 350 p.

Контактная информация:

Турзин Петр Степанович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, ведущий сотрудник института прикладных экономических исследований ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации»

Адрес: 119571, г. Москва, пр. Вернадского, д. 84, корп. 1
E-mail: b71112@yandex.ru

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ПОСТОЯННОГО ПОТЕНЦИАЛА У ПАЦИЕНТОВ С ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

© 2020 г. О. И. Шевченко, О. Л. Лахман

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», г. Ангарск

Цель исследования – выявление особенностей распределения уровня постоянного потенциала (УПП) у пациентов с вибрационной болезнью (ВБ) в сочетании с метаболическими нарушениями. *Методы.* Обследуемые распределены на группы: I (n = 94) – с ВБ, II (n = 42) – с ВБ, отягощенной метаболическим синдромом (МС), III (n = 31) – с ВБ, отягощенной сахарным диабетом 2 типа (СД2), IV (n = 14) – с СД2, V (n = 50) – группа сравнения. Применены методы статистического анализа с определением W-критерия Шапиро – Уилка, U-критерия Манна – Уитни, дискриминантный анализ. *Результаты.* В I–IV группах доля лиц с измененной нейроэнергетической активностью выше, чем в группе сравнения (p = 0,001; 0,003; 0,01; 0,009 соответственно). В I группе УПП преобладал в центральном, во II – в левом центральном, правом височном, в III – в левом центральном, центральном, в IV – в правом лобном, центральных, левом теменном отведениях при сопоставлении с V группой при p < 0,01. У пациентов II–IV групп диагностировано снижение УПП в передних отделах коры (лобных, височных: 16,6 (15–18) мВ, 14,7 (12–17) мВ, 17,6 (16–20) мВ соответственно), его увеличение в задних (центральных, теменных: 20,4 (16–25) мВ, 18,2 (14–20) мВ, 23,3 (17–28) мВ соответственно) при p < 0,01. В результате дискриминантного анализа в I и III группах выявлено два признака: значения показателей УПП в левом височном, правом центральном отведениях. *Выводы.* Нарушения нейроэнергетического обмена у пациентов с ВБ в сочетании с МС и СД2 проявляются увеличением УПП в височно-центральных областях, при СД2 – в лобно-центрально-теменных отделах. У пациентов с ВБ, отягощенной СД2, увеличивается значение УПП в правом центральном и снижается в левом височном отведениях.

Ключевые слова: вибрационная болезнь, метаболические нарушения, нейроэнергетическое картирование, уровень постоянного потенциала

CONSTANT POTENTIAL DISTRIBUTION IN PATIENTS WITH VIBRATION DISEASE COMBINED WITH METABOLIC DISORDERS

O. I. Shevchenko, O. L. Lakhman

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, Russia

The aim of the study was to assess constant potential levels (CP level) in patients with vibration disease (VD) in combination with metabolic disorders. *Methods.* Measurements were taken in three groups: Group I (n = 94) - patients with VD, Group II (n = 42) - patients with VD and metabolic syndrome (MS), Group III (n = 31) - patients with VD and Type 2 diabetes (DM2), Group IV (n = 14) - patients with DM2 and V (n = 50) - reference group. Data were analyzed using Shapiro-Wilk, Mann-Whitney tests and discriminant analysis. *Results.* In groups I-IV, the percentage of individuals with altered neuroenergetic activity was higher than in the experimental group (p = 0.001; 0.003; 0.01; 0.009, respectively). CP level in group I prevailed in the central, in group II - in the left central, right temporal, in group III - in the left central, central, in group IV - in the right frontal, central, and left parietal leads when compared with group V at p < 0.01. CP level decrease in the anterior cortex (frontal, temporal: 16.6 (15-18) mV, 14.7 (12-17) mV, 17.6 (16-20) mV respectively), and its amplification in the posterior (Central, parietal: 20.4 (16-25) mV, 18.2 (14-20) mV, 23.3 (17-28) mV respectively) at p < 0.01 was diagnosed in patients of groups II-IV. As a result of discriminative analysis, two signs were identified in groups I and III: the values of CP level indicators in the left temporal and right central leads. *Conclusions.* Disorders of neuroenergy exchange in patients with VD in combination with MS and DM2 are manifested by an increase in CP level in the centrotemporal areas, with DM2 - in the frontal-central-parietal areas. The signs of neuroenergetic mapping in patients with VD, associated with the fact of DM2 presence as a concomitant pathology are: an increase in the CP level in the right central and its decrease in the left temporal leads.

Key words: vibration disease, metabolic disorders, neuroenergetic mapping, CP level

Библиографическая ссылка:

Шевченко О. И., Лахман О. Л. Особенности распределения уровня постоянного потенциала у пациентов с вибрационной болезнью в сочетании с метаболическими нарушениями // Экология человека. 2020. № 10. С. 38–44.

For citing:

Shevchenko O. I., Lakhman O. L. Constant Potential Distribution in Patients with Vibration Disease Combined with Metabolic Disorders. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2020, 10, pp. 38-44.

В последние годы перед исследователями все чаще встают вопросы, касающиеся изучения развития, лечения и профилактики вибрационной болезни (ВБ), метаболического синдрома (МС), сахарного диабета 2 типа (СД2). Научный интерес представляет комбинирование этих видов патологических состояний организма,

поскольку сочетанные формы заболеваний подчас ухудшают их течение и прогноз, изменяя их классические проявления. Вибрационная болезнь занимает одно из ведущих мест в структуре профессиональных заболеваний. Известно, что хроническое воздействие вибрации на организм приводит к расстройству ба-

ланса адрено- и холинреактивных структур головного мозга (ГМ), обуславливая значительное повышение тонуса неспецифической восходящей ретикулярной формации, нарушение корково-подкорковых связей. Эти процессы содействуют развитию метаболической недостаточности, способствующей формированию профессионально обусловленной соматической патологии [2]. Сотрудниками ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (ВСИМЭИ) выявлено нарушение мультисенсорной интеграции при формировании профессиональных заболеваний от воздействия физических факторов вследствие неадекватного проведения импульсов в ГМ по нервным волокнам. В результате развития патологического процесса в периферическом нервном аппарате и возникновения рефлекторных ответных реакций со стороны центральной нервной системы происходит стойкое рассогласование деятельности сенсорных систем, которое в конечном итоге приводит к формированию периферического ангиодистонического синдрома и вегетативно-сенсорной полиневропатии — основным проявлениям ВБ [15].

Известно, что накопление конечных продуктов гликолиза в ткани ГМ и окислительный стресс инициируют развитие метаболических нарушений. Кроме того, через механизмы некроза и апоптоза эти процессы приводят к инфаркту мозга [11, 27, 29]. В условиях инсулинрезистентности и гиперинсулинемии при МС и СД2 происходит активация симпатико-адреналовой системы, способствующая развитию хронического стресса [17]. Прогрессирование метаболических нарушений, возникновение и развитие СД2 приводит к ангиопатиям метаболического типа, обуславливающих нарушение мозгового кровотока. Состояние хронического церебрального энергодифицита способствует развитию дисциркуляторной энцефалопатии, связанной с усилением атеросклеротических процессов и нарастанием атрофии мозга [11].

В последние годы значительно возрос объем работ, направленных на изучение обмена веществ в организме. Метод нейроэнергоскартирования (НЭК) расширяет возможности исследователей при изучении нейрофункциональной активности и позволяет неинвазивно определять интенсивность резервных нейроэнергетических процессов, базирующихся на связи сверхмедленной активности (УПП) с кислотно-щелочным равновесием тканей ГМ [6, 18, 23, 33]. Кроме того, с помощью анализа распределения УПП можно оценивать вклад конкретного отдела ГМ в протекание нейрофизиологических процессов при различных состояниях организма [19].

С помощью метода НЭК сотрудники ФГБНУ ВСИМЭИ у пациентов с ВБ подтвердили данные компьютерной электроэнцефалографии о задействованности в патологическом процессе лобно-центральных отделов ГМ и таламуса [6]. У женщин с СД2 в стадии декомпенсации Л. Л. Клименко и соавт. диагностировали снижение УПП во всех областях ГМ, с преимущественными нарушениями во фронтальных

отделах. Значения УПП в височных областях ГМ в стадии декомпенсации СД2 выравниваются — мозг приобретает свойства амбидекстрии. Снижение нейрометаболизма (алкалоз) при декомпенсированном СД2 соответствует стадии «истощения» (по Г. Селье), депрессии реактивности ГМ. А УПП рассматривается авторами в качестве нейрофизиологического маркера церебрального энергообмена, поскольку имеет достоверные корреляционные связи с биохимическими показателями [11].

Следует отметить малочисленность сведений о применении НЭК при профессиональных заболеваниях, обусловленных воздействием физических факторов [6, 25]. Кроме того, отсутствуют данные сравнительного анализа распределения УПП в оценке функционального состояния организма у пациентов с ВБ с сопутствующей патологией в виде МС и СД2. Необходимость проведения подобного рода исследований очевидна, поскольку формирование повышенной чувствительности к воздействию вибрации на фонеотягочающих состояний организма существенно снижает уровень здоровья и качества жизни лиц трудоспособного возраста.

Цель исследования — выявление особенностей распределения уровня постоянного потенциала у пациентов с вибрационной болезнью в сочетании с метаболическими нарушениями.

Методы

Обследуемые были распределены на группы. В I группу включены 94 пациента с ВБ, связанной с сочетанным воздействием локальной и общей вибрации (возраст 54,9 (50,2–56,4) года), II представлена 42 пациентами с ВБ, отягоченной МС (53,5 (48,0–57,3) года), III — 32 пациентами с ВБ, имеющими в качестве сопутствующей патологии СД2 (54,0 (47,3–57,9) года), IV — 14 пациентами с СД2 (52,5 (48,4 — 56,6) года). В V группу сравнения вошли 50 условно здоровых мужчин, не имеющих в профессиональном маршруте контакта с вибрацией и метаболических нарушений в виде МС и СД2 (возраст 51,2 (46,8–54,0) года).

Уровень постоянного потенциала регистрировали с помощью аппаратно-программного комплекса для топографического картирования электрической активности «Нейро-КМ» (г. Москва) [9, 20, 26]. Активные хлорсеребряные электроды располагали на голове по схеме 10×20, референтный — на запястье правой руки. Расположение электродов по отведениям: Fz — лобное центральное, Fd — лобное правое, Fs — лобное левое, Cz — центральное, Cd — центральное правое, Cs — центральное левое, Pz — центральное теменное, Pd — теменное правое, Ps — теменное левое, Oz — затылочное, Td — правое височное, Ts — левое височное, Xcp — средний уровень нейрометаболизма по всем областям, Td–Ts — межполушарная асимметрия энергетического метаболизма. По степени выраженности изменений УПП определяли уровень интенсивности энергетического обмена.

При статистической обработке проверку нормальности распределения выполняли с использованием критерия Шапиро — Уилка. Результаты были представлены в виде медианы (Me), верхнего (Q25) и нижнего (Q75) квартилей. Для определения значимости между независимыми выборками при ненормальном распределении использовали критерий Манна — Уитни. При сравнении пяти групп между собой использовали поправку Бонферрони — статистически значимыми различия считали при $p < 0,005$, при сопоставлении с группой сравнения — $p < 0,01$. Статистическую значимость различий показателей, выраженных в процентах, вычисляли по методу углового преобразования Фишера. Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакета прикладных программ STATISTICA — версия 6 фирмы Stat Soft Inc. (США) (лицензия №AXXR004E642326FA, правообладатель лицензии — ФГБНУ ВСИМЭИ).

Работа соответствовала этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. От каждого человека было получено информированное согласие на участие в обследовании, одобренное в установленном порядке локальным этическим комитетом.

Результаты

При анализе распределения УПП выявлены особенности церебрального энергообмена при ВБ в сочетании с метаболическими нарушениями и без таковых. В I–IV группах установлено статистически значимое преобладание лиц с повышенным уровнем среднего УПП при $p < 0,01$. Пациентов с нормальным уровнем среднего УПП было меньше, чем подобных в группе сравнения (рис. 1). Количество пациентов с

измененной (повышенной и пониженной) энергетической активностью ГМ в I–IV группах статистически значимо было больше, чем в группе сравнения (61,5; 67,7; 56,3; 83,4 и 33,3 % соответственно).

В результате анализа данных показано, что у пациентов с ВБ показатели УПП выходят за пределы нормы, а профили распределения сверхмедленной активности (от 0 до 1 Гц) располагаются значимо выше профиля распределения УПП лиц группы сравнения при $p < 0,005$. Сопоставление суммарного УПП у пациентов II, III групп в зависимости от наличия метаболических нарушений не выявило статистически значимых различий. Средний УПП в I–IV группах расценен как умеренно повышенный, в группе сравнения — нормальный (рис. 2).

Поскольку диагностированное изменение активности и напряженности энергетических реакций ГМ у пациентов основных групп не имело статистически значимых количественных различий, представлял интерес качественный анализ распределения УПП по отделам мозга.

Так, из представленных на рис. 2 данных видно, что максимальные значения УПП в I группе статистически значимо преобладают в центральном (Cz), во II группе — в левом центральном (Cs), правом височном (Td), в III группе — в левом центральном (Cs), центральном (Cz), в IV группе — в правом лобном (Fd), центральных (Cd, Cz, Cs), левом теменном (Ps) отделах. У пациентов с ВБ в сочетании с МС и ВБ в сочетании с СД2 (II и III группы), как и у пациентов IV группы, происходило снижение активности энергетического обмена в передних отделах коры (лобных, височных: 16,6 (15–18) мВ, 14,7 (12–17) мВ и 17,6 (16–20) мВ соответственно) и его усиление в задних (центральных, теменных) областях (20,4 (16–25) мВ, 18,2 (14–20) мВ и 23,3 (17–28) мВ соответственно) при $p < 0,01$. В группе сравнения отмечено усиление активности энергетических про-

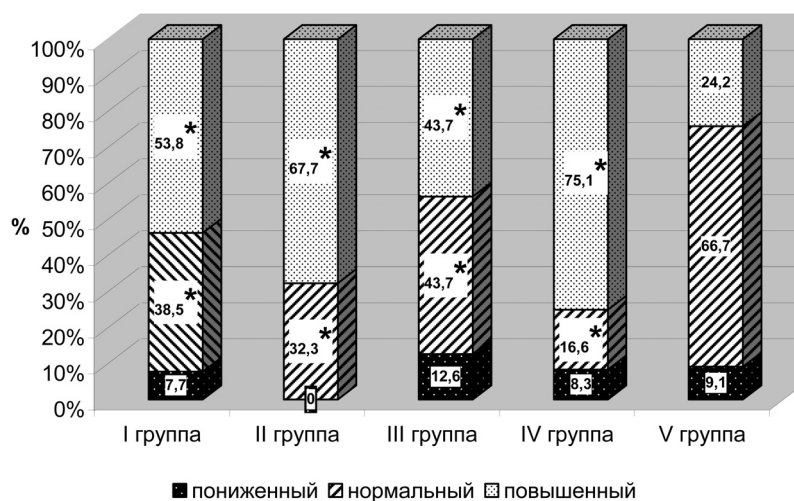


Рис. 1. Распределение обследованных лиц в зависимости от степени выраженности уровня постоянного потенциала

Примечание. * — различия статистически значимы при сопоставлении с группой сравнения (V группа), $p < 0,01$.

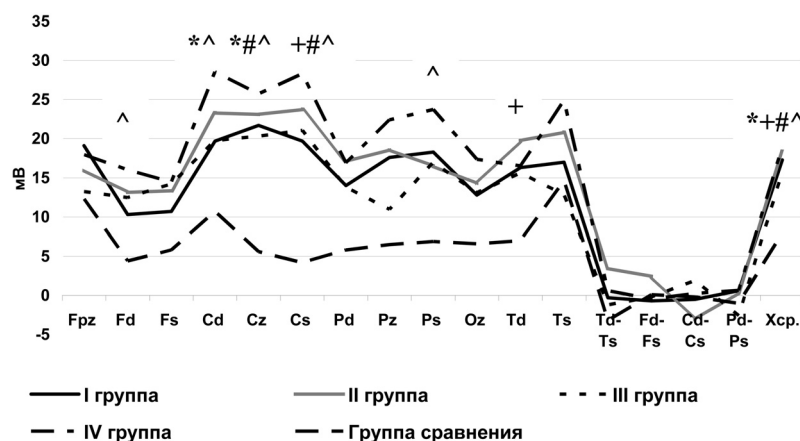


Рис. 2. Профиль распределения уровня постоянного потенциала в исследуемых группах
Примечание. Различия статистически значимы при сопоставлении группы сравнения: * — с I группой, + — со II, # — с III, ^ — с IV, $p < 0,01$.

цессов во фронтальных отделах неокортекса (8,8 (5–10) мВ) при сопоставлении с задними (6,5 (4–8) мВ) при $p < 0,01$, что согласуется с данными литературы, характеризующими состояние церебрального энергетического обмена здоровых людей [24, 26].

У лиц с СД2, по данным НЭК, установлена более выраженная негативная тенденция к умеренно выраженному усилению энергетического обмена ГМ, что характеризует смещение кислотно-щелочного равновесия на границе гематоэнцефалического барьера в сторону ацидоза по сравнению с представителями I–III групп (75,1; 53,8; 67,7 и 43,7 % соответственно при $p < 0,01$), вовлечение в патологический процесс как задних (центральные, теменные, затылочные), так и лобных корковых зон ГМ.

У пациентов с ВБ для выявления статистически значимых отличительных НЭК-признаков, сопряженных с фактом наличия в качестве сопутствующей патологии СД2, проведен дискриминантный анализ. В I и III группах было выявлено два достоверных диагностических признака: значения показателей по левому височному (Ts), правому центральному (Cd) отведениям. Информативными являлись параметры с уровнями значимости от 0,01 до 0,04. Наиболее информативным признаком было значение показателя по левому височному (Ts, $F = 7,2$) отведению. Установлено, что при наличии СД2 у пациентов с ВБ усугубляется нарушение локального мозгового кровотока и анаэробного катаболизма глюкозы в височных и центральных отделах ГМ в виде увеличения значения показателя УПП в правом центральном (Cd) и его снижения в левом височном (Ts) отведениях.

Обсуждение результатов

Таким образом, в ходе изучения особенностей распределения УПП у пациентов с ВБ в сочетании с метаболическими нарушениями установлено преобладающее число лиц с умеренно повышенным УПП, что косвенно позволяет судить о возникновении состояния ацидоза в тканях ГМ. При этом следует учитывать факт, что длительное воздействие вибрации

на организм приводит к активизации энергетических процессов, преимущественно в центральных отделах ГМ [6], вследствие развития гипоксии, включающей резервные механизмы метаболизма, формирования диффузного стойкого закисления мозга [20]. Это свидетельствует о снижении активности первого структурно-функционального блока ГМ по А. Р. Лурия [16, 20]. При СД2, по данным литературы [10], происходят изменения в гиппокампе, в первую очередь подвергающемся нейродегенерации, что также подтверждается нашими результатами, в которых показано более выраженное повышение УПП в центральных отделах ГМ по сравнению с остальными.

Известно, что стволовая ретикулярная формация, влияя преимущественно на структуры левого полушария, определяет функциональные состояния типа сон — бодрствование, а дисэнцефальные образования, имеющие отношение к активации правого полушария вместе с симпатическим отделом вегетативной нервной системы, определяют функциональные состояния напряжения или стресса [5, 19, 23]. У пациентов с ВБ в сочетании с МС преобладает состояние ацидоза (умеренно повышенный УПП) в левом центральном и правом височном отделах. Увеличение УПП у лиц II группы в правой височной области, являющейся корковой проекцией лимбической системы [7], характеризует нарушение локального мозгового кровотока и метаболизма глюкозы в этом отделе с высоким риском развития дисфункций внутренних органов [12]. При этом можно говорить о прогрессировании нейроэнергодефицита у пациентов с ВБ, осложненной МС, и снижении активности второго структурно-функционального блока помимо первого [20].

Опираясь на данные современных исследователей [1, 3, 28, 31] при обсуждении значимости полученных результатов, необходимо отметить, что умеренно выраженное изменение УПП у пациентов с ВБ в сочетании с метаболическими нарушениями в виде МС и СД2 в височных и центральных отделах ГМ, очевидно, обусловлено усилением анаэробного гликолиза с избыточным высвобождением в экстракле-

точный матрикс лактата в этих зонах, что приводит к снижению водородного показателя (рН), развитию ацидоза, нарушениям локального кровотока и коннективности корково-подкорковых структур, к торможению адаптационных механизмов. Диагностированное у пациентов с СД2 увеличение значений УПП в правом лобном, центральных, левом теменном отделах ГМ в качестве ответа организма на нарушение процессов утилизации глюкозы свидетельствует о снижении активности трех структурно-функциональных блоков по А. Р. Лурия [14]. Опираясь на данные современных исследований [4, 21, 22, 30, 32], можно предположить, что в результате усиления энергетического обмена в левом полушарии у пациентов с ВБ в сочетании с метаболическими нарушениями во взаимосвязи с парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы образуются нейронные связи, способные нарушать регуляцию нейрохимических процессов, участвующих в обеспечении осознанного поведения и функциональных реакций организма. Активизация энергетических процессов лобного отдела правого полушария в виде увеличения УПП у пациентов с СД2 инициирует формирование регуляторного дефекта, в основе которого лежат нарушения исполнительных функций и алгоритмизации функционирования организма (страдания третьего структурно-функционального блока) [8, 13].

Результаты изучения механизмов нейроэнергообмена у пациентов с ВБ в сочетании с МС и СД2 требуют дальнейшего изучения во взаимосвязи, в частности, с показателями, характеризующими нарушение обмена веществ, проатерогенные нарушения и высшие психические функции, поскольку развитие церебральной дисфункции, снижение роли коры ГМ в обеспечении нисходящих влияний на глубинные регуляторные структуры чревато снижением качества жизни, срывом адаптационных механизмов, ускоряющих патологическую программу апоптоза.

Выводы

1. Нейроэнергообмен, по данным НЭК, у пациентов с ВБ, связанной с сочетанным воздействием локальной и общей вибрации, в совокупности с МС нарушен в 67,7 % случаев, с СД2 — в 56,3 % случаев, что характеризует дисбаланс процессов торможения-возбуждения в коре ГМ.

2. Усиление церебрального энергетического обмена у пациентов с ВБ в сочетании с МС и СД2 сопровождается увеличением УПП в височно-центральных областях, что свидетельствует о состоянии хронического стресса, изменении регуляторных процессов в виде нарушения функциональной активности неспецифических ретикуло-лимбико-кортикальных нейронных связей.

3. Увеличение значений УПП в правом лобном, центральных, левом теменном отделах ГМ у пациентов с СД2 обусловлено снижением активности трех структурно-функциональных блоков ГМ по А. Р. Лурия.

4. По данным дискриминантного анализа, наличие

СД2 у пациентов с ВБ ухудшает состояние локального мозгового кровотока и анаэробного катаболизма глюкозы в височно-центральных отделах правого полушария ГМ, что проявляется увеличением значений показателей УПП в правом центральном и его снижением в левом височном отведениях.

Работа выполнена в рамках средств, выделяемых для реализации государственного задания ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», конфликт интересов отсутствует.

Авторство

Шевченко О. И. разработала план исследования, осуществила сбор и анализ данных, написание и оформление статьи, сформулировала выводы; Лахман О. Л. принимал участие в редактировании, подготовке рукописи к печати.

Шевченко Оксана Ивановна — ORCID 0000-0003-4842-6791; SPIN 4816-7550

Лахман Олег Леонидович — ORCID 0000-0002-0013-8013; SPIN 6779-5614

Список литературы

1. Абдилова Г. Б., Бердимуратова Ж. С., Нурахова А. Д. Сравнительная оценка уровня лактата при критических состояниях // Вестник хирургии Казахстана. 2015. № 1. С. 8–11.
2. Азовскова Т. А., Вакурова Н. В., Лаврентьев Н. Е. О современных аспектах диагностики и классификации вибрационной болезни // Русский медицинский журнал. 2014. № 16. С. 1206–1209.
3. Анаев Э. Х. Лактат и легкие: от теории к практике // Пульмонология. 2014. № 6. С. 108–114.
4. Боголепова И. Н., Малофеева Л. И., Свешников А. В., Ловчицкая А. О. Нейронная организация корковых полей как показатель межполушарной асимметрии мозга мужчин и женщин // Асимметрия. 2017. Т. 11, № 3. С. 5–16.
5. Боровова А. И., Пономарева Н. В., Фокин В. Ф. Связь уровня постоянного потенциала головного мозга и индекса Кердо у школьников 11–14 лет // Асимметрия. 2019. Т. 13, № 4. С. 86–96.
6. Васильева Л. С., Сливницына Н. В., Лахман О. Л., Шевченко О. И. Возможности применения современных нейрофизиологических методов в диагностике вибрационной болезни // Acta Biomedica Scientifica. 2018. Т. 3, № 6. С. 82–87. DOI: 10.29413/ABS.2018-3.6.11
7. Вейн А. М. Лекции по неврологии неспецифических систем мозга. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 112 с.
8. Волокитина Т. В., Аникина Н. Ю., Котцова О. Н., Грибанов А. В. Проявления экологической адаптированности церебрального энергообмена у молодых жителей Арктического региона Севера с различным вегетативным тонусом // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 6. С. 93.
9. Депутат И. С., Грибанов А. В., Большевидцева И. Л. Особенности энергетического обмена головного мозга у жителей Европейского Севера России в пожилом возрасте (на примере Архангельской области) // Вестник САФУ. Серия: Медико-биологические науки. 2016. № 4. С. 5–12.
10. Клименко Л. Л., Деев А. И., Союстова Е. Л. Церебральный энергетический метаболизм при сахарном диабете типа 2 у пожилых // Клиническая геронтология. 2010. Т. 16, № 7–8. С. 26–32.
11. Клименко Л. Л., Протасова О. В., Максимова И. А.

Уровень постоянного потенциала как маркер церебрального энергообмена при диабете 2 типа // *International Journal on Immunorehabilitation*. 2010. Т. 12, № 2. С. 191–192.

12. Князева И. В., Соколова Л. П., Шмырев В. И., Борисова Ю. В., Денисов Д. Б. Адаптационные возможности поддержания гомеостаза у пациентов с когнитивными расстройствами на фоне психовегетативного синдрома // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014. № 10. С. 165.

13. Коженикова И. С., Аникина Н. Ю., Волокитина Т. В., Котцова О. Н., Грибанов А. В., Панков М. Н. Факторная структура экологической адаптированности церебрального энергометаболизма у молодых людей, проживающих в условиях Арктического Севера // *Журнал медико-биологических исследований*. 2018. Т. 6, № 4. С. 340–347. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.340

14. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. М.: МИА, 2017. 744 с.

15. Рукавишников В. С., Панков В. А., Кулешова М. В., Катаманова Е. В., Картаполова Н. В., Русанова Д. В., Бодиевкова Г. М., Титов Е. А. К теории сенсорного конфликта при воздействии физических факторов: основные положения и закономерности формирования // *Медицина труда и промышленная экология*. 2015. № 4. С. 1–6.

16. Селье Г. М. Очерки об адаптационном синдроме. М.: Медгиз, 1960. 255 с.

17. Симоненко В. Б., Журавлева С. И., Зыкова А. А. Особенности симпато-адреналовой активности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при артериальной гипертензии // *Военно-медицинский журнал*. 2009. № 10. С. 74–75.

18. Соколова Л. П., Князева И. В., Сухарева Е. А. Расстройства умственной работоспособности в условиях стресса и их коррекция // *Терапия*. 2016. № 4. С. 122–126.

19. Сычев В. В., Шатрова Н. В. Половые различия уровня постоянного потенциала в состоянии бодрствования и их патофизиологическая оценка // *Современные проблемы науки и образования*. 2019. № 2. С. 153–162. DOI: 10.17513/spno.28734

20. Фокин В. Ф., Пономарева Н. В. Энергетическая физиология мозга. М.: Антидор, 2003. 249 с.

21. Фокин В. Ф., Пономарева Н. В., Коновалов Р. Н., Кротенкова М. В., Медведев Р. Б., Лагода О. В., Танашян М. М. Сопряженность динамических характеристик функциональной межполушарной асимметрии с коннективностью у больных хроническими цереброваскулярными заболеваниями // *Асимметрия*. 2019. Т. 13, № 3. С. 40–49. DOI: 10.25692/ASY.2019.13.3.004

22. Фокин В. Ф., Пономарева Н. В., Кротенкова М. В., Коновалов Р. Н., Танашян М. М., Лагода О. В. Факторы, определяющие динамические свойства функциональной межполушарной асимметрии // *Асимметрия*. 2011. Т. 5, № 1. С. 5–19.

23. Хаснулин В. И. Дезадаптация, патология и асимметрия мозга // *Архив психиатрии*. 1997. № 12–13. С. 23–26.

24. Хомская Е. Д. Нейропсихология. 4-е изд. СПб.: Питер, 2007. 496 с.

25. Шевченко О. И., Русанова Д. В., Лахман О. Л. Нейрофизиологические и нейропсихологические особенности пациентов с профессиональной нейросенсорной тугоухостью // *Гигиена и санитария*. 2019. Т. 98, № 10. С. 1068–1073. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-10-1068-1073

26. Шмырев В. И., Витько Н. К., Миронов Н. П., Соколова Л. П., Борисова Ю. В., Фокин В. Ф. Нейро-энергокартирование высокоинформативный метод оценки

функционального состояния мозга. Данные нейроэнергокартирования при когнитивных нарушениях и снижении умственной работоспособности. М., 2010. 21 с.

27. Abdalla Abbas M., Guenther A., Galantucci S., Fawi G., Comi G., Kwan J., Corea F. Microbial Risk Factors of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases: Potential Therapeutical Options // *The Open Neurology Journal*. 2008. N 2 (1). P. 20–24. DOI: 10.2174/1874205X00802010020

28. De Backer D. Lactic acidosis // *Intensive Care Medicine*. 2003. N 29. P. 699–702.

29. Erkinjuntti T., Roman J., Gauthier S. Treatment of vascular dementia - evidence from clinical trials with cholinesterase inhibitors // *Journal of the Neurological Sciences*. 2004. N 15 (226). P. 63–66.

30. Geer E. B., Shen W. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance // *J. Gen. Med.* 2009. N 6 (1). P. 60–75. DOI: 10.1016/j.genm.2009.02.002. PMID: 19318219.

31. Levy B., Sadoune L. O., Gelot A. M., Bollaert P. E., Nabet P., Larcen A. Evolution of lactate/pyruvate and arterial ketone body ratios in the early course of catecholamine-treated septic shock // *Crit Care Med*. 2000. N 28. P. 114–119.

32. Park C. R. Cognitive effects of insulin in the central nervous system // *Neurosci Biobehav Rev*. 2001. N 25. P. 311–323. PMID: 11445137.

33. Zanetti O., Galluzzi S., Sheu C.-F. Clinical features of pre-mild and mild cognitive disorders with sub cortical cerebrovascular disease // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2011. N 29. P. 216–233.

References

1. Abdilova G. B., Berdimuratova Zh. S., Nurakhova A. D. Comparative assessment of the lactate level in critical conditions. *Vestnik khirurgii Kazakhstana* [Bulletin of surgery of Kazakhstan]. 2015, 1, pp. 8–11. [In Russian]

2. Azovskova T. A., Vakurova N. V., Lavrentyev N. E. About modern aspects of diagnostics and classification of a vibration disease. *Russkii meditsinskii zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2014, 16, pp. 1206–1209. [In Russian]

3. Anaev E. H. Lactate and lungs: from theory to practice. *Pul'monologiya* [Pulmonology]. 2014, 6, pp. 108–114. [In Russian]

4. Bogolepova I. N., Malofeeva L. I., Sveshnikov A. V., Lovchitskaya A. O. Neural organization of cortical fields as an indicator of interhemispheric asymmetry of the brain of men and women. *Asimmetriya* [Asymmetry]. 2017, 11 (3), pp. 5–16. [In Russian]

5. Boravova A. I., Ponomareva N. V., Fokin V. F. Connection of the level of constant potential of the brain and the Kerdo index in Schoolgirls 11–14 years. *Asimmetriya* [Asymmetry]. 2019, 13 (4), pp. 86–96. [In Russian]

6. Vasileva L. S., Slivnitsyna N. V., Lakhman O. L., Shevchenko O. I. Possibilities of applying modern neurophysiological methods in the diagnosis of vibration disease. *Acta Biomedica Scientifica* [Acta Biomedica Scientifica]. 2018, 3 (6), pp. 82–87. DOI: 10.29413/ABS.2018-3.6.11 [In Russian]

7. Vein A. M. *Leksii po neurologii nespetsificheskikh sistem mozga. 3-e izd.* [Lectures on the neurology of nonspecific systems of the brain. 3rd ed.]. Moscow, 2010, 112 p.

8. Volokitina T. V., Anikina N. Yu., Kottsova O. N., Gribov A. V. Manifestations of environmental adaptability of cerebral energy exchange in young residents of the Arctic region of the North with different vegetative tone. *Sovremennye*

problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]. 2018, 6, p. 93. [In Russian]

9. Deputat I. S., Gribanov A. V., Bol'shevidtseva I. L. Features of the energy exchange of the brain in the inhabitants of the European North of Russia in old age (on the example of the Arkhangelsk region). *Vestnik SAFU. Seriya "Mediko-biologicheskie nauki"* [Vestnik of Northern (Arctic) Federal University. Medical and Biological Sciences]. 2016, 4, pp. 5-12. [In Russian]

10. Klymenko L. L., Deev A. I., Soyustova E. L. Cerebral energy metabolism in type 2 diabetes in the elderly. *Klinicheskaya gerontologiya* [Clinical gerontology]. 2010, 16 (7-8), pp. 26-32. [In Russian]

11. Klimenko L. L., Protasova O. V., Maksimova I. A. the level of constant potential as a marker of cerebral energy exchange in type 2 diabetes. *Internacional'nyy zhurnal immunoreabilitatsii* [International Journal on Immunorehabilitation]. 2010, 12 (2), pp. 191-192. [In Russian]

12. Knyazeva I. V., Sokolova L. P., Shmyrev V. I., Borisova Yu. V., Denisov D. B. Adaptive possibilities of maintaining homeostasis in patients with cognitive disorders against the background of psychovegetative syndrome. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [International journal of applied and fundamental research]. 2014, 10, pp. 165. [In Russian]

13. Kozhevnikova I. S., Anikina N. Yu., Volokitina T. V., Kottsova O. N., Gribanov A. V., Pankov M. N. Factor structure of ecological adaptability of cerebral energy metabolism in young people living in the Arctic North. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy* [Journal of medical and biological research]. 2018, 6 (4), pp. 340-347. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.340 [In Russian]

14. *Oslozheniya sakharnogo diabeta: lechenie i profilaktika* [Complications of diabetes: treatment and prevention]. Ed. Dedov I. I. and Shestakova M. V. Moscow, 2017, 744 p.

15. Rukavishnikov V. S., Pankov V. A., Kuleshova M. V., Katamanova E. V., Kartapol'tseva N. V., Rusanova D. V., Bodienkova G. M., Titov E. A. To the theory of sensory conflict under the influence of physical factors: basic provisions and regularities of formation. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2015, 4, pp. 1-6. [In Russian]

16. Sel'e G. M. *Ocherki ob adaptatsionnom sindrome* [Essays on the adaptation syndrome]. Moscow, 1960, 255 p.

17. Simonenko V. B., Zhuravleva S. I., Zykova A. A. Features of sympatho-adrenal activity in patients with type 2 diabetes mellitus with arterial hypertension. *Voennomeditsinskii zhurnal*. 2009, 10, pp. 74-75. [In Russian]

18. Sokolova L. P., Knyazeva I. V., Sukhareva E. A. Disorders of mental performance under stress and their correction. *Terapiya* [Therapy]. 2016, 4, pp. 122-126. [In Russian]

19. Sychev V. V., Shatrova N. V. Sexual differences in the level of constant potential in the state of wakefulness and their pathophysiological assessment. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2019, 2, pp. 153-162. DOI: 10.17513/spno.28734. [In Russian]

20. Fokin V. F., Ponomareva N. V. *Energeticheskaya fiziologiya mozga* [Energy physiology of the brain]. Moscow, 2003, 249 p.

21. Fokin V. F., Ponomareva N. V., Kononov R. N., Krotchenkova M. V., Medvedev R. B., Lagoda O. V., Tanashyan M. M. The correlation of dynamic characteristics

of functional interhemispheric asymmetry with connectivity in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Asimetriya* [Asymmetry]. 2019, 13 (3), pp. 40-49. DOI: 10.25692/ASY.2019.13.3.004 [In Russian]

22. Fokin V. F., Ponomareva N. V., Krotchenkova M. V., Kononov R. N., Tanashyan M. M., Lagoda O. V. Factors determining dynamic properties of functional interhemispheric asymmetry. *Asimetriya* [Asimetriya]. 2011, 5 (1), pp. 5-19. [In Russian]

23. Khasnulin V. I. Maladaptation, pathology and asymmetry of the brain. *Arkhiv psikhiatrii* [Archive of psychiatry]. 1997, 12-13, pp. 23-26. [In Russian]

24. Khomskaya E. D. *Neiropsikholgiya* [Neuropsychology], 4th ed. Saint-Petersburg, 2007, 496 p.

25. Shevchenko O. I., Rusanova D. V., Lakhman O. L. Neurophysiological and neuropsychological features of patients with professional sensorineural hearing loss. *Gigiena i Sanitariya*. 2019, 98 (10), pp. 1068-1073. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-10-1068-1073 [In Russian]

26. Shmyrev V. I., Vit'ko N. K., Mironov N. P., Sokolova L. P., Borisova Yu. V., Fokin V. F. *Neiroenergokartirovanie vysokoinformativnyi metod otsenki funktsional'nogo sostoyaniya mozga. Dannye neiroenergokartirovaniya pri kognitivnykh narusheniyakh i snizhenii umstvennoi rabotosposobnosti* [Neuropower mapping high-informative method of assessment of a functional condition of a brain. Data of neuropower mapping at cognitive violations and decrease in intellectual working capacity]. Moscow, 2010, 21 p.

27. Abdalla Abbas M., Guenther A., Galantucci S., Fawi G., Comi G., Kwan J., Corea F. Microbial Risk Factors of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases: Potential Therapeutical Options. *The Open Neurology Journal*. 2008, 2 (1), pp. 20-24. DOI: 10.2174/1874205X00802010020

28. De Backer D. Lactic acidosis. *Intensive Care Medicine*. 2003, 29, pp. 699-702.

29. Erkinjintti T., Roman J., Gauthier S. Treatment of vascular dementia - evidence from clinical trials with cholinesterase inhibitors. *Journal of the Neurological Sciences*. 2004, 15 (226), pp. 63-66.

30. Geer E. B., Shen W. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Gen Med*. 2009, 6 (1), pp. 60-75. DOI: 10.1016/j.genm.2009.02.002. PMID: 19318219

31. Levy B., Sadoune L. O., Gelot A. M., Bollaert P. E., Nabet P., Larcan A. Evolution of lactate/pyruvate and arterial ketone body ratios in the early course of catecholamine-treated septic shock. *Crit Care Med*. 2000, 28, pp. 114-119.

32. Park C. R. Cognitive effects of insulin in the central nervous system. *Neurosci Biobehav Rev*. 2001, 25, pp. 311-323. PMID: 11445137.

33. Zanetti O., Galluzzi S., Sheu C.-F. Clinical features of pre-mild and mild cognitive disorders with sub cortical cerebrovascular disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2011, 29, pp. 216-233.

Контактная информация:

Шевченко Оксана Ивановна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории профессиональной и экологически обусловленной патологии ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»

Адрес: 665827, Иркутская область, г. Ангарск, 12а микрорайон, д. 3, а/я 1170

E-mail: oich68@list.ru

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МОЛОДЕЖИ ПРИАРАЛЬЯ (УЗБЕКИСТАН) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ ТЕРРИТОРИИ

© 2020 г. В. О. Еркудов, Д. В. Заславский, А. П. Пуговкин, *А. Т. Матчанов,
*К. У. Розумбетов, **Р. К. Даулетов, *С. П. Есемуратова, *И. И. Нажимов, В. Г. Пузырев

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия; *Каракалпакский государственный университет имени Бердаха,
г. Нукус, Каракалпакстан, Республика Узбекистан; **Нукусский филиал Ташкентского педиатрического
медицинского института, г. Нукус, Каракалпакстан, Республика Узбекистан

Целью работы являлась оценка антропометрических показателей молодежи в возрасте 21–26 лет, родившихся в период максимального использования пестицидов и до 17 лет проживавших в Приаралье – регионе экологического бедствия, в зависимости от степени экологического неблагополучия территории проживания. *Методы.* В ходе поперечного исследования проведено измерение 33 антропометрических признаков у социально однородной группы из 320 добровольцев (175 девушек и 135 юношей) в возрасте от 21 до 26 лет. По степени экологического неблагополучия территории проживания испытуемые были разделены на следующие группы: 1 – критическая, 2 – относительно благополучная и 3 – благополучная. Межгрупповые различия в количественных признаках изучали с помощью критерия Краскела – Уоллиса с апостериорными сравнениями по Манну – Уитни с поправкой Бонферрони. Категориальные признаки сравнивали с помощью критерия хи-квадрат для биномиального распределения. *Результаты.* У юношей из критической группы габаритные размеры тела, показатели массивности костей были значительно меньше, чем у сверстников из других групп. У девушек из группы относительного благополучия при отсутствии регионарных особенностей длины тела имели место увеличенные по сравнению с их сверстницами из других групп размеры груди, массивность костей. Пропорции тела у них характеризовались сочетанием долихоморфного телосложения с отсутствием регионарных различий ширины плеч, увеличенным обхватом бедер и шириной таза. У юношей из экологически благоприятных регионов толщина кожно-жировой складки оказалась больше, чем у сверстников из других регионов. У девушек из группы относительного благополучия имели место более высокие значения массы тела и объема талии. При этом ни у обследованных девушек, ни у юношей не обнаружено статистически значимых отличий в частоте встречаемости отклонений массы тела, определяемых по индексу массы тела. *Выводы.* Выявленные особенности строения тела могли быть сформированы под влиянием поллютантов, обладающих эндокринразрушающим действием и загрязняющих окружающую среду региона. Используемый в работе подход может быть применен для мониторинга состояния здоровья жителей Приаралья и других зон экологического неблагополучия.

Ключевые слова: антропометрические параметры, юноши, девушки, Аральская экологическая катастрофа, пестициды, эндокрин-разрушающие соединения

ANTHROPOMETRIC CHARACTERISTICS OF YOUNG ADULTS IN AREAS WITH DIFFERENT ECOLOGICAL RISKS IN THE ARAL SEA REGION, UZBEKISTAN

V. O. Yerkudov, D. V. Zaslavsky, A. P. Pugovkin, *A. T. Matchanov,
*K. U. Rozumbetov, **R. K. Dauletov, *S. P. Esemuratova, *I. I. Nazhimov, V. G. Puzyrev

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; *Karakalpak Berdakh State University,
Nukus, Uzbekistan; **Nukus branch of Tashkent Pediatric Medical Institute, Nukus, Uzbekistan

Aim. In this paper we present anthropometric characteristics of young adults permanently living in three areas with different ecological risks in the Aral Sea region. The main hypothesis is that the exposure to organochlorine pesticides (OCPs) in early childhood combined with factor associated with Aral Sea disaster (ASD) may have consequences for body composition in adulthood. *Methods.* A cross-sectional study. Altogether, 33 anthropometric parameters including body mass, length, sizes of extremities, chest, pelvis, and skinfold thickness were measured in 320 volunteers (135 males, 175 females) born in 1990-1995 before implementation of measures for liquidation of the ASD consequences. The participants were divided into three groups by ecological characteristics of the place of residence: 1 - critical, 2 - relatively optimal and 3 - optimal. Numeric data were analyzed by Kruskal-Wallis tests with Mann-Whitney post-hoc tests with Bonferroni correction for multiple comparisons. Categorical data were compared using exact chi-squared tests for binomial distribution. *Results.* Young men living in critical area had significantly lower values for body mass, arm length, chest circumference, waist circumference, skinfold thickness compared to their counterparts in other groups. Women from the second group had significantly greater average values for all studied characteristics compared with the two other groups. *Conclusions.* Men from the most ecologically disadvantaged areas had signs of suboptimal bone development. The observed differences in arm length and the size of the major joints in men may be associated with the anti-androgenic effect of OCPs before and during puberty while the opposite pattern revealed in females may be partly explained by estrogenic effect of OCPs. Our findings are in line with the results from the literature on endocrine disruptor chemicals. Environmental monitoring and public health measures are needed to preserve and improve health of the population of the Aral Sea region.

Key words: anthropometric parameters, youngsters, Aral Sea disaster, pesticides, endocrine disruptor chemicals

Библиографическая ссылка:

Еркудов В. О., Заславский Д. В., Пуговкин А. П., Матчанов А. Т., Розумбетов К. У., Даулетов Р. К., Есемуратова С. П., Нажимов И. И., Пузырев В. Г. Антропометрические характеристики молодежи Приаралья (Узбекистан) в зависимости от степени экологического неблагополучия территории // Экология человека. 2020. № 10. С. 45–54.

For citing:

Yerkudov V. O., Zaslavsky D. V., Pugovkin A. P., Matchanov A. T., Rozumbetov K. U., Dauletov R. K., Esemuratova S. P., Nazhimov I. I., Puzyrev V. G. Anthropometric Characteristics of Young Adults in Areas with Different Ecological Risks in the Aral Sea Region, Uzbekistan. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2020, 10, pp. 45–54.

С начала 60-х годов XX века в Приаралье развивается экологическая катастрофа, вызванная прогрессирующей естественной аридизацией климата, антропогенным опустыниванием [2, 6, 13], с одной стороны, и избыточным использованием сельскохозяйственных пестицидов — с другой [2, 13]. В период с 1980 по 1995 год в Каракалпакстане было применено около 30 тысяч тонн пестицидов различных наименований [2], среди которых выраженным токсическим действием в отношении роста и развития человека обладают хлорорганические (ХОС) и фосфорорганические (ФОС) соединения [25]. Необходимо также отметить высокие концентрации тяжелых металлов, в особенности свинца, в почве и воде [29]. В Каракалпакстане нет крупных промышленных предприятий, поэтому источник загрязнения тяжелыми металлами остается предметом дискуссии и по сей день [26].

Аридизация экосистемы Приаральского региона привела к усилению континентальности климата и появлению пыле-соляных бурь [2, 13]. Избыточное засоление почвы вызвало нарушение естественной миграции и элиминации пестицидов, их накопление и распространение по всей территории Приаралья [2, 6, 13]. Как следствие, имеет место высокая загрязненность этими соединениями пищевых продуктов и воды. При длительном сохранении ХОС и ФОС в окружающей среде и в организме [27] они с пищей [26] неизбежно попадают в кровь [18], абсорбируются в различных органах и тканях [12], могут являться причиной высокой заболеваемости у жителей Приаралья [4, 13], нарушения у них роста и сроков полового созревания [3].

Территория Приаралья подразделяется на три зоны в зависимости от степени негативного воздействия аридизации и пестицидной нагрузки, а также удаленности от центра экологической катастрофы [6]. Первая зона — «критическая» — включает в себя северные регионы. Вторая — зона «относительного благополучия» — отличается от первой реализацией мер по ликвидации последствий экологической катастрофы, а именно общегородскими мероприятиями по очищению воды [6]. Третья зона — южный регион Приаралья — является «благополучной».

Физическое развитие человека может отражать негативное влияние пестицидов и других поллютантов в постнатальном онтогенезе, поскольку они способны вмешиваться в гормональные механизмы становления формы и размеров тела, являясь эндокринразрушающими соединениями (ЭДС) [15], концентрация которых различна в трех обсуждаемых зонах [2, 6]. Ранее были выявлены отличия длины тела у детей,

проживающих в первой, второй и третьей зонах Аральской экологической катастрофы [3]. В современной литературе налицо недостаток сведений об антропометрических особенностях жителей Каракалпакии, родившихся в период с 1990 по 1995 год. Между тем выявление этих особенностей является важной задачей для выделения маркеров возможного влияния ЭДС в критические периоды формирования строения тела.

Поэтому целью данной работы являлось установление особенностей физического развития у субъектов, проживающих на различном расстоянии от центра Аральской катастрофы в качестве возможного фактора, определяющего «окно воздействия» неблагоприятных экологических факторов на постнатальный онтогенез.

Проводилась сравнительная антропометрическая характеристика субъектов юношеского возраста, родившихся в период максимального использования пестицидов и с рождения до 17 лет проживавших в первой, второй и третьей зонах территориального деления Приаралья как региона экологического бедствия.

Методы

На основании договоров о сотрудничестве между Санкт-Петербургским государственным педиатрическим медицинским университетом и Каракалпакским государственным университетом имени Бердаха, а также Нукусским филиалом Ташкентского педиатрического медицинского института проведено комплексное антропометрическое обследование 320 добровольцев-студентов (175 девушек и 135 юношей) в возрасте от 21 до 26 лет. Участники исследования были разделены на три группы в зависимости от региона проживания в детском и юношеском возрасте. В группу «Зона 1» (юноши — 42, девушки — 45 человек) были включены уроженцы Муйнакского, Кунградского, Шуманайского, Караузякского, Тахтакупырского районов Приаралья [6]. Группу «Зона 2» (юноши — 44, девушки — 67 человек) составили уроженцы Нукуса, городов Тахиаташ, Кегейли, Ходжели, Канлыккуль, Чимбай [6]. В группу «Зона 3» (юноши — 49, девушки — 63 человек) вошли уроженцы южной части Приаралья: Туркульского, Берунийского, Амударьинского районов, города Элликкалы [6].

Критериями включения испытуемых в исследования были: социальная, возрастная, географическая, этническая и половая однородность (студенты, юноши и девушки, родившиеся с 1992 по 1998 год и с рождения до 17 лет проживавшие в том или ином районе

Каракалпакстана, относящиеся к первой, второй и третьей зоне территориального деления Приаралья как региона экологического бедствия) согласно документам, удостоверяющим личность. Этнический состав испытуемых, вошедших во все три группы, был одинаков: 20 % юношей и 14 % девушек были казахами; 27 % юношей и 32 % девушек — узбеками, 21 % юношей и 11 % девушек — туркменами; 32 % юношей и 46 % девушек — каракалпаками. Кроме этого учитывали отсутствие соматической, неврологической, ортопедической и психиатрической патологии. Все испытуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование проводилось двумя и более сотрудниками в весенне-летнем периоде 2019 года при комфортной температуре в утренние часы в изолированной комнате с достаточным освещением. Испытуемый находился в легкой одежде. Массу тела измеряли на электронных медицинских весах ВЭМ-150-«Масса-К» (ЗАО «Масса-К», Россия) с точностью измерения от 50 до 150 г в зависимости от нагрузки. Параметры строения тела определяли по общепринятой методике [5], при необходимости пальпируя и затем отмечая медицинским маркером для кожи следующие антропометрические точки: высота верхушечной точки, верхнегрудинная, плечевая, лучевая, шиловидная, пальцевая, лобковая, передняя подвздошно-остистая, верхнеберцовая и нижеберцовая. Затем измеряли высоты соответствующих антропометрических точек над полом с помощью складного мобильного ростомера SECA 217 (Германия) и антропометра Мартина (КАФА, Россия). Полученные данные использовали для определения и расчёта длины тела (высота верхушечной точки), длины корпуса (длина тела — длина ноги), длины туловища (высота верхнегрудинной точки — высота лобковой точки над полом), длины руки (высота плечевой точки — высота пальцевой точки над полом), длины плеча (высота плечевой точки — высота лучевой точки над полом), длины ноги (высота передней подвздошно-остистой точки), длины бедра (длина ноги — длина голени). Длину предплечья (расстояние между лучевой и шиловидной лучевой точкой) и длину голени (расстояние между верхнеберцовой и нижеберцовой точками) определяли с помощью антропометра Мартина с верхней штангой.

Диаметры грудной клетки: продольный (передне-задний среднегрудинный), диаметр груди, поперечный (среднегрудинный) и акромиальный (между плечевыми точками) измеряли с помощью толстотного циркуля (КАФА, Россия) с точностью измерения до 1 мм. Размеры таза: тазо-гребневый диаметр — расстояние между левой и правой подвздошно-гребешковыми точками — измеряли с применением тазомера акушерского (Можайский медико-инструментальный завод, Можайск, Россия). С помощью скользящего циркуля (КАФА, Россия) измеряли ширину локтя (наибольшее расстояние между шиловидными отростками лучевой и локтевой костей), ширину запястья (расстояние между

лучевой и локтевой шиловидной точкой) и ширину колена (наибольшее расстояние между медиальным и латеральным надмыщелками бедренной кости в области колена), ширину лодыжки (расстояние между мыщелками большой и малой бедренной кости), длину кисти (расстояние между средней линией, проведенной между лучевой и локтевой шиловидной точкой) и стопы (расстояние между пяточной точкой и I пальцем). С помощью рулетки с метрической лентой из нерастяжимого материала с точностью измерения до 0,01 см («Measure King», VANIGCY, Китай) измеряли обхват груди (у юношей — по сосковой линии, у девушек — по верхнему краю грудной железы), бедер (по ягодицам), талии (в наиболее узком месте), плеча (в проекции наибольшего развития двуглавой мышцы), предплечья (в проекции наибольшего развития тканей предплечья), бедра (в области тазобедренного сустава), колена, голени (в проекции наибольшего развития икроножной мышцы), лодыжки.

Толщину кожно-жировой складки (КЖС) на передней поверхности груди под соском у юношей, на животе в области пупка, на спине под лопаткой, на задней поверхности плеча, на бедре в области тазобедренного сустава измеряли калипером (Slim Guide Caliper, Китай) с pistolетной рукояткой и оттарированной пружиной для создания одинакового давления на обе стороны жировой складки (10 г на мм²) с точностью измерения до 0,5 мм. Жизненную емкость легких (ЖЕЛ) измеряли с применением электронного устройства Electronic vital capacity tester, FCS-10000 (Grows Instrument, Китай, 2018).

У всех испытуемых производили расчет индекса массы тела (ИМТ), что является общепринятой методикой для определения типа отклонения массы тела. ИМТ 15,99 и менее расценивали как выраженный дефицит массы тела; 16,00–18,49 — дефицит массы тела; 18,5–24,99 — условная норма; 25,00–29,99 — избыточная масса тела; 30 и более — ожирение [5].

Проверка статистических гипотез о различии центральных тенденций в трех группах осуществлялась для количественных переменных с помощью критерия Краскела — Уоллиса. При выявлении статистически значимых отличий апостериорные сравнения проводили с помощью критерия Манна — Уитни с поправкой Бонферрони для коррекции инфляции ошибки 1 рода. Категориальные переменные анализировали с помощью критерия хи-квадрат с принятием биномиального распределения. Вычисления производились с применением встроенных функций Excel из прикладного пакета MS Office 2010, программы статистической обработки данных Stata. Все непрерывные данные представлены в виде средних арифметических (М) и 95 % доверительных интервалов (ДИ). Категориальные данные представляли в виде долей с 95 % ДИ.

Результаты

Анализ данных выявил статистически значимые отличия следующих антропометрических параметров у испытуемых обоих полов. Масса тела, длина тела, дли-

Таблица 1

Средние значения и 95 % доверительные интервалы для показателей физического развития молодых мужчин, проживающих в различных зонах экологического бедствия в Приаралье

Признак	Зона 1	Зона 2	Зона 3	Р*	р для попарных сравнений**		
					Зона 1 – Зона 2	Зона 1 – Зона 3	Зона 2 – Зона 3
Масса тела, кг	60,17 (57,88; 62,46)	60,28 (56,67; 63,87)	69,62 (65,19; 74,05)	0,0045	1	0,02491	0,01903
Длина тела, см	171,21 (168,12; 174,29)	176,19 (174,03; 178,36)	176,39 (174,82; 177,94)	0,01224	0,03101	0,01288	1
Длина корпуса, см	94,84 (88,87; 100,80)	97,32 (92,81; 101,84)	98,49 (93,49; 103,51)	0,8333	1	1	1
Длина руки, см	65,73 (62,44; 69,03)	54,31 (62,27; 66,47)	65,26 (63,30; 67,22)	0,6458	1	1	1
Длина плеча, см	27,85 (26,47; 29,23)	28,00 (26,81; 29,21)	29,68 (27,02; 32,34)	0,8019	1	1	1
Длина предплечья, см	24,67 (23,61; 25,68)	23,30 (22,34; 24,27)	23,66 (22,71; 24,63)	0,1785	0,1222	0,8674	1
Длина кисти, см	13,85 (12,73; 14,97)	15,42 (14,59; 16,42)	15,99 (15,38; 16,60)	0,005608	0,03961	0,003379	1
Длина ноги, см	78,87 (71,90; 84,84)	78,49 (73,85; 83,13)	75,85 (71,56; 80,15)	0,6891	1	1	1
Длина бедра, см	36,84 (32,75; 40,93)	36,10 (34,20; 38,00)	36,34 (34,25; 38,44)	0,926	1	1	1
Длина голени, см	36,17 (31,84; 40,49)	37,73 (35,48; 39,98)	37,49 (35,28; 39,69)	0,8292	1	1	1
Длина стопы, см	23,47 (17,44; 29,50)	23,79 (22,34; 25,24)	21,24 (19,45; 23,02)	0,5416	1	1	0,8095
Продольный диаметр груди, см	18,04 (17,10; 18,99)	18,66 (18,05; 19,27)	20,00 (19,25; 20,75)	0,003055	0,7291	0,01156	0,03785
Поперечный диаметр груди, см	30,00 (27,59; 32,41)	28,18 (28,04; 30,32)	29,93 (28,89; 30,98)	0,7148	1	1	1
Обхват груди, см	84,16 (82,61; 88,34)	85,86 (82,61; 89,12)	90,97 (88,26; 96,69)	0,006441	1	0,04339	0,02338
Тазо-гребневый диаметр, см	29,42; 27,56; 31,28)	28,28 (27,01; 29,58)	29,09 (28,12; 30,07)	0,5122	1	1	0,9651
Обхват бедер, см	88,59 (81,87; 95,32)	86,19 (81,42; 90,95)	92,08 (88,89; 95,27)	0,1224	1	1	0,1162
Ширина колена, см	87,25 (82,88; 91,93)	87,15 (84,34; 89,95)	88,24 (86,05; 90,43)	0,4396	1	1	0,9024
Ширина лодыжки, см	62,65 (59,18; 66,12)	64,88 (67,73; 67,03)	68,24 (66,77; 68,71)	0,002286	1	0,008415	0,02726
Ширина локтя, см	74,43 (62,05; 86,82)	77,83 (74,41; 81,25)	78,52 (75,97; 81,08)	0,8761	1	1	1
Ширина запястья, см	56,65 (52,99; 60,32)	55,27 (53,99; 56,57)	56,72 (55,13; 58,31)	0,6764	1	1	0,9953
Обхват плеча, см	28,76 (26,72; 30,80)	31,32 (27,71; 34,93)	33,95 (30,00; 36,91)	0,01012	1	0,01036	0,1563
Обхват предплечья, см	27,59 (26,27; 28,90)	27,64 (26,34; 28,95)	28,92 (26,93; 32,91)	0,8936	1	1	1
Обхват запястья, см	18,27 (16,60; 19,94)	18,63 (17,44; 19,82)	20,81 (19,73; 21,89)	0,005966	1	0,04759	0,01757
Обхват бедра, см	51,84 (48,44; 55,24)	48,30 (45,02; 51,58)	53,05 (49,91; 56,16)	0,1304	1	1	0,1491
Обхват колена, см	39,90 (37,94; 41,65)	39,12 (37,80; 40,45)	42,39 (39,65; 45,12)	0,1634	1	1	0,1835
Обхват голени, см	37,81 (35,63; 40,19)	36,72 (35,50; 37,94)	38,49 (37,24; 39,75)	0,1578	0,7283	1	0,177
Обхват лодыжки, см	26,56 (24,78; 28,37)	26,27 (24,45; 28,09)	27,24 (26,09; 28,39)	0,3517	1	1	0,4996
КЖС на груди, см	5,42 (4,46; 6,38)	6,19 (5,04; 7,35)	9,24 (7,32; 11,16)	0,003938	1	0,01332	0,03062
КЖС на задней поверхности плеча, см	4,75 (4,08; 5,42)	5,50 (4,41; 6,16)	8,64 (7,05; 10,23)	0,0001919	1	0,0006455	0,006922
КЖС на животе, см	7,83 (5,75; 9,91)	8,27 (6,58; 9,96)	12,46 (10,11; 14,81)	0,0005776	1	0,01084	0,002707

Продолжение таблицы 1

Признак	Зона 1	Зона 2	Зона 3	Р*	р для попарных сравнений**		
					Зона 1 – Зона 2	Зона 1 – Зона 3	Зона 2 – Зона 3
КЖС под лопаткой, см	7,75 (6,42; 9,08)	7,65 (6,17; 9,13)	11,09 (9,00; 13,19)	0,0002747	1	0,0421	0,0004765
КЖС на бедре, см	7,50 (5,52; 4,48)	7,84 (6,26; 9,42)	11,08 (9,55; 12,56)	0,0004722	1	0,03653	0,000836
Обхват талии, см	77,64 (71,06; 84,11)	77,68 (74,12; 81,24)	85,16 (87,85; 88,47)	0,00327	1	0,003369	0,01072
ЖЕЛ, мл	3868,58 (3379,00; 4358,20)	3714,92 (3369,20; 4060,60)	3984,16 (3704,20; 4264,10)	0,3068	1	1	0,3885

Примечание. Рассчитано с помощью * – критерия Краскела – Уоллиса; ** – критерия Манна – Уитни.

Таблица 2

Средние значения и 95 % доверительные интервалы для показателей физического развития молодых женщин, проживающих в различных зонах экологического бедствия в Приаралье

Признак	Зона 1	Зона 2	Зона 3	Р*	р для попарных сравнений**		
					Зона 1 – Зона 2	Зона 1 – Зона 3	Зона 2 – Зона 3
Масса тела, кг	54,20 (49,33; 59,02)	56,19 (54,47; 57,98)	51,69 (45,43; 53,95)	0,006901	0,3323	1	0,006108
Длина тела, см	161,67 (159,43; 163,90)	161,98 (159,59; 164,37)	162,21 (158,61; 161,81)	0,09986	1	1	0,1023
Длина корпуса, см	84,81 (76,56; 93,06)	71,94 (67,87; 76,02)	84,04 (77,34; 90,75)	0,006711	0,0388	1	0,02297
Длина руки, см	60,23 (56,93; 63,54)	60,62 (58,56; 62,69)	60,53 (57,84; 63,22)	0,9286	1	1	1
Длина плеча, см	29,21 (27,58; 30,84)	28,41 (26,87; 29,95)	28,85 (26,82; 30,88)	0,4119	0,7488	0,5869	1
Длина предплечья, см	21,79 (20,22; 23,36)	22,21 (21,46; 22,97)	22,06 (21,01; 23,12)	0,8229	1	1	1
Длина кисти, см	27,12 (16,49; 47,85)	20,14 (12,54; 27,75)	15,52 (12,72; 17,93)	0,9504	1	1	1
Длина ноги, см	80,71 (71,75; 89,68)	91,91 (88,35; 95,47)	86,57 (82,66; 90,47)	0,003605	0,2396	1	0,03605
Длина бедра, см	46,79 (39,76; 53,83)	45,03 (43,29; 46,78)	42,06 (39,28; 44,34)	0,06339	0,961	0,08832	0,07295
Длина голени, см	35,54 (32,83; 38,26)	38,83 (36,97; 40,10)	38,37 (35,51; 41,23)	0,2678	0,3084	0,6023	1
Длина стопы, см	19,45 (17,34; 21,56)	19,80 (17,52; 22,09)	19,90 (18,15; 21,65)	0,4783	1	1	0,8858
Продольный диаметр груди, см	18,72 (15,68; 21,76)	20,87 (18,10; 23,55)	18,95 (17,19; 20,72)	0,9049	1	1	1
Поперечный диаметр груди, см	28,10 (20,73; 35,47)	25,08 (24,49; 25,68)	25,69 (23,64; 27,74)	0,8238	1	1	1
Обхват груди, см	86,91 (81,45; 92,37)	91,56 (89,66; 93,46)	87,71 (85,26; 90,15)	0,02797	0,2814	1	0,03647
Тазо-гребневый диаметр, см	28,33 (26,41; 30,26)	29,65 (28,68; 20,62)	27,71 (26,71; 28,72)	0,01421	0,6844	1	0,01108
Обхват бедер, см	95,53 (91,63; 99,43)	96,74 (92,67; 100,82)	90,70 (87,30; 94,11)	0,0007571	0,3131	0,5654	0,0006258
Ширина колена, см	70,69 (63,04; 78,35)	74,88 (71,11; 78,65)	78,99 (76,37; 81,59)	0,1777	0,4718	0,1652	1
Ширина лодыжки, см	61,99 (51,48; 66, 50)	62,48 (61,12; 63,84)	61,91 (59,82; 64,00)	0,05965	0,6121	1	0,06823
Ширина локтя, см	69,12 (66,44; 71,80)	70,46 (68,75; 72,17)	67,46 (65,53; 69,39)	0,01652	0,7143	0,7203	0,0165
Ширина запястья, см	48,79 (45,20; 52,39)	54,62 (40,66; 68,58)	48,74 (47,77; 49,71)	0,7486	1	1	1
Обхват плеча, см	32,72 (28,95; 36,49)	33,89 (32,03; 35,72)	30,77 (27,77; 33,77)	0,008144	0,944	0,5643	0,006598
Обхват предплечья, см	30,84 (28,10; 33,89)	31,89 (29,73; 33,45)	28,21 (25,21; 31,21)	0,004122	0,08704	1	0,005694
Обхват запястья, см	31,58 (13,31; 49,83)	28,82 (20,15; 37,48)	21,52 (18,63; 24,40)	0,01842	0,5036	0,2199	0,02373

Продолжение таблицы 2

Признак	Зона 1	Зона 2	Зона 3	Р*	р для попарных сравнений**		
					Зона 1 – Зона 2	Зона 1 – Зона 3	Зона 2 – Зона 3
Обхват бедра, см	56,22 (50,01; 62,44)	54,57 (54,91; 57,23)	52,63 (48,62; 56,65)	0,02138	0,171	1	0,02961
Обхват колена, см	45,40 (42,19; 48,61)	45,45 (43,41; 47,50)	40,92 (39,29; 42,55)	0,002032	1	0,03335	0,003833
Обхват голени, см	43,19 (39,52; 46,76)	43,41 (41,25; 45,58)	38,74 (37,60; 40,49)	0,002599	1	0,1167	0,002716
Обхват лодыжки, см	32,62 (29,49; 35,76)	31,73 (38,80; 33,67)	28,22 (26,25; 30,20)	0,001492	1	0,01862	0,003505
КЖС на задней поверхности плеча, см	11,78 (9,71; 13,85)	14,97 (11,86; 18,08)	12,30 (10,98; 13,63)	0,1009	0,2201	1	0,2491
КЖС на животе на уровне пупка, см	12,56 (10,67; 14,44)	13,48 (12,30; 14,65)	13,10 (11,80; 14,41)	0,4375	0,8715	1	0,8896
КЖС под лопаткой, см	10,53 (7,88; 13,18)	13,19 (11,82; 14,55)	11,60 (10,25; 12,95)	0,06122	0,104	0,8421	0,326
КЖС на бедре, см	16,50 (14,40; 18,61)	16,83 (15,26; 18,40)	16,36 (14,87; 17,85)	0,9994	1	1	1
Обхват талии, см	77,61 (72,68; 82,53)	77,35 (74,66; 80,05)	72,84 (69,54; 76,13)	0,02889	1	0,3626	0,02937
ЖЕЛ, мл	2484,11 (2044,40; 2923,80)	2748,34 (2559,30; 2937,40)	2183,21 (1850,00; 2516,40)	0,0002079	0,8121	0,3584	0,0001296

Примечание. Рассчитано с помощью * – критерия Краскела – Уоллиса; ** – критерия Манна – Уитни

на кисти, продольный диаметр груди, обхват грудной клетки и талии, ширина лодыжки, обхват запястья, КЖС на груди, на задней поверхности плеча, под лопаткой, на животе и бедре, обхват плеча у юношей из «Зоны 3» был больше, чем у их сверстников из «Зоны 1» и «Зоны 2» (табл. 1). Напротив, более высокие значения массы тела, длины корпуса, длины ноги, обхвата груди, тазо-гребневого диаметра, обхвата бедер, ширины локтя, обхвата плеча, предплечья, запястья, бедра, колена, голени, лодыжки, талии и ЖЕЛ обнаружены у девушек из «Зоны 2», чем у девушек из «Зоны 1» и «Зоны 3» (табл. 2).

У испытуемых обоих полов не выявлено статистически значимых отличий длины руки, плеча, предплечья, бедра, голени, стопы, поперечного диаметра груди, ширины колена, запястья (см. табл. 1 и 2). У юношей, но не у девушек не обнаружено статистически значимых отличий длины корпуса, ноги, тазо-греб-

невого диаметра, обхвата бедер, предплечья, бедра, колена, голени, лодыжки, ширины локтя и ЖЕЛ (см. табл. 1 и 2). У девушек, но не у юношей не было статистически значимых отличий длины тела, кисти, продольного диаметра груди, ширины лодыжки, КЖС во всех измеряемых областях (см. табл. 1 и 2).

Показатели распространенности выраженного дефицита массы тела, дефицита массы тела, избытка массы тела, нормы и ожирения представлены в табл. 3 и табл. 4 для мужчин и женщин соответственно. Статистически значимых межгрупповых различий в распространенности изучаемых категорий выявлено не было ни у мужчин ($p = 0,155$), ни у женщин ($p = 0,237$).

Обсуждения результатов

Данные, представленные в работе, позволяют достаточно объективно описать тенденции форми-

Таблица 3

Распространенность отклонений массы тела, определяемых по индексу массы тела, с 95 % доверительными интервалами у молодых мужчин, проживающих в различных зонах экологического бедствия в Приаралье

Отклонение	Зона 1	Зона 2	Зона 3
Выраженный дефицит массы тела	0 (0; 0,34)	0,04 (0,0004; 0,25)	0 (0; 0,13)
Дефицит массы тела	0,083 (0,00084; 0,45)	0,31 (0,12; 0,56)	0,11 (0,02; 0,30)
Норма	0,75 (0,34; 0,96)	0,62 (0,35; 0,83)	0,68 (0,45; 0,84)
Избыток массы тела	0,17 (0,013; 0,55)	0,04 (0,0004; 0,25)	0,11 (0,02; 0,30)
Ожирение	0 (0; 0,34)	0 (0; 0,17)	0,11 (0,02; 0,30)

Примечание. $p = 0,155$.

Таблица 4

Распространенность отклонений массы тела, определяемых по индексу массы тела, с 95 % доверительными интервалами у молодых женщин, проживающих в различных зонах экологического бедствия в Приаралье

Отклонение	Зона 1	Зона 2	Зона 3
Выраженный дефицит массы тела	0,06 (0,0006; 0,34)	0 (0; 0,08)	0,04 (0,003; 0,16)
Дефицит массы тела	0,11 (0,008; 0,39)	0,15 (0,06; 0,31)	0,24 (0,11; 0,42)
Норма	0,67 (0,34; 0,89)	0,78 (0,61; 0,89)	0,66 (0,47; 0,81)
Избыток массы тела	0,17 (0,03; 0,47)	0,05 (0,007; 0,17)	0,06 (0,009; 0,20)
Ожирение	0 (0; 0,25)	0,017 (0,0002; 0,11)	0 (0; 0,09)

Примечание. $p = 0,237$.

рования физического развития у юношей и девушек под негативным влиянием комплекса абиотических и антропогенных экологических факторов в зависимости от территориальной близости проживания к эпицентру экологической катастрофы в период постнатального онтогенеза. У юношей из группы «Зона 1» (критическая) длина тела, габаритные размеры грудной клетки, показатели массивности костей (обхват и ширина крупных суставов [19]), а также длины кисти, значительно уменьшены по сравнению с аналогичными показателями у их сверстников из групп «Зона 2» и «Зона 3». У обследованных девушек наблюдалась иная картина: у субъектов из группы «Зона 2» (г. Нукус) при отсутствии регионарных отличий длины тела и телосложения имели место более высокие размеры груди и ЖЕЛ, массивность костей, чем у их сверстниц из групп «Зона 1» и «Зона 3». Пропорции тела у девушек из группы «Зона № 2» отличались мозаичностью и неоднородностью. Долихоморфное телосложение — высокие значения длины ноги и низкие значения длины корпуса — сочеталось с отсутствием регионарных различий ширины плеч и высокими значениями обхвата бедер и ширины таза.

В литературе обсуждается и считается доказанным влияние ЭДС (тяжелых металлов и ХОС) и ФОС на рост и развитие человека. Показано, что у субъектов, проживающих на различных территориях, загрязненных ХОС [31], а также ФОС [25] и тяжелыми металлами [10], преимущественно свинцом [10], имеют место статистически значимые низкие значения длины тела. Показано, что эти поллютанты ограничивают рост пренатально, легко проникая через плаценту и накапливаясь в тканях плода [25]. Их высокие концентрации обнаруживаются в грудном молоке [33]. Это создает условия для воздействия ЭДС как перинатально и в период новорожденности, так и, учитывая их накопление в организме [27], на протяжении всего постнатального онтогенеза: в допубертатном периоде [10, 36], адrenaрхе [17] и пубертате [15, 31, 36, 37]. В эти периоды отмечается, что снижение концентрации гормона роста и инсулинозависимого фактора роста-1 (ИЗФР-1) под влиянием ЭДС [37] и их антитериоидное действие [15] является результатом цитотоксического действия ХОС и тяжелых металлов. Кроме того, обсуждается прямое действие тяжелых металлов на костную ткань, приводящее к снижению ее минерализации [16]. В отличие от ХОС и тяжелых металлов ФОС не являются ЭДС, однако имеются сведения об эффекте избыточного накопления ацетилхолина у беременных, проживающих в районах, загрязненных ФОС [14]. Это способствует увеличению количества преждевременных родов и снижению гестационного возраста при рождении и появлению детей с задержкой роста [14].

Нельзя не отметить влияние на рост и развитие человека анемии, которая была распространена в Приаралье в 90-х годах XX века, спровоцирована избыточной концентрацией ХОС и отмечалась более чем у 50 % женщин и детей первого года жизни [2, 4].

В основе снижения длины тела ребенка при анемии лежит снижение кислородной ёмкости крови у него [24] или у матери [20], что приводит к внутриутробному и постнатальному гипоксическому воздействию на гепатоциты и ингибированию синтеза белка, в частности ИЗФР-1 [32]. Однако маркером гипоксического воздействия являются уменьшенные размеры голени [21], что не было установлено в настоящей работе у субъектов, проживающих в трех указанных зонах, в соответствии с данными литературы [26]. Следовательно, можно предположить лишь минимальный вклад гипоксического компонента в регионарные различия физического развития.

Исследования в области раскрытия молекулярных и клеточных механизмов действия ЭДС [15] показывают, что они вызывают избыточную активацию внутриклеточного арил-углеводородного рецептора (АУР) [15]. Это приводит к измененной активации генов, контролирующих органогенез, эмбриональное развитие и клеточный цикл [15]. Эпигенетическая АУР-опосредованная модификация клеточного цикла также приводит к снижению пролиферации клеток [15]. Необходимо отметить существенный вклад эпигенетической модификации наследственного материала в нарушения роста и развития человека [15], которые могут стабильно передаваться через поколения [30]. Это, возможно, имело место у обследованных лиц, старшие родственники которых пережили пик развития Аральской экологической катастрофы. В литературе не найдено сведений об АУР-опосредованном изменении генов НОХ, контролирующих форму тела [22], что исключает участие этого механизма в регионарном различии формы тела у юношей и девушек. На этом основании возможно утверждать, что меньшие размеры длины руки у юношей из группы «Регион № 1» могут иметь случайный характер или реализоваться через ЭДС-опосредованное снижение гормона роста [37].

Считается, что АУР-опосредованные механизмы участвуют в нарушении синтеза и секреции андрогенов, а также строения и функции половых органов у юношей [15, 31, 36, 37]. Кроме того, как правило, под их воздействием имеет место снижение сроков начала пубертатного периода у юношей [31] и ускорение пубертата у девушек [36], проживающих в районах с избыточным содержанием ХОС. Это происходит вследствие модификации генетического аппарата, контролирующего начало полового созревания под действием ЭДС [15]. Некоторые ХОС проявляют эстрогенстимулирующее действие [28], которое может являться как АУР-опосредованной [15], так и прямой активацией эстрогенных рецепторов [28]. Необходимо отметить, что некоторые ЭДС обладают антиэстрогенным действием, блокируя сигналы с эстрогенного рецептора [8]. Мониторинг концентрации эстрогенов у жительниц Приаралья показал низкие концентрации этих гормонов [8].

Длительное нахождение ХОС во внешней среде и организме человека [27] не могло не привести к

отсроченному антиандрогенному, эстрогенному или антиэстрогенному действию ЭДС у субъектов, обследованных в настоящей работе.

Примечательно, что регионарные различия строения тела у обследованных юношей как более восприимчивых к ХОС субъектов, полученные в настоящей работе, полностью соответствовали изначальной гипотезе и данным литературы [3]. Таким образом, можно предположить эндокринразрушающее воздействие ХОС и тяжелых металлов на мужской организм, реализуемое во все критические периоды детства [15, 31, 36]. Вероятно, накопление данных ЭДС привело к снижению уровня гормона роста, ИЗФР-1 и гормонов щитовидной железы до пубертатного периода и антиандрогенному эффекту во время полового созревания. По-видимому, отсутствие регионарных различий телосложения свидетельствует о недостаточном вкладе в рост и развитие юношей антиандрогенного влияния ЭДС, к примеру, вследствие особенностей эффекта «доза — воздействие» у ХОС [35]: их влияние максимально проявляется либо при очень высоких, либо при очень низких их концентрациях [35].

В связи с отсутствием регионарных различий длины тела у девушек можно было бы предположить, как отмечено в литературе [37], устойчивость их организма к воздействию ЭДС. Известно, что раннее половое созревание и избыток половых гормонов приводят к формированию брахиморфного телосложения, а их недостаток — к развитию долихоморфного телосложения [1, 23]. Анализ телосложения у девушек из группы «Зона 2» (г. Нукус), выявил сочетание маркеров эстрогенингибирующего (долихоморфное телосложение [1, 23]) и эстрогенстимулирующего (широкий таз и массивные кости [1, 23]) действия ЭДС. Город Нукус является урбанизированной территорией, где велико влияние социальной среды на сроки полового созревания, что [1, 9] играет исключительную роль в акселерации полового развития. Таким образом, предполагается снижение сроков начала деятельности половых желёз у девушек из г. Нукус (зона № 2), которое, вероятно, сочетается с воздействием эстрогеноподобных ЭДС. Это сочетание, как показано в литературе [8], в условиях Приаралья приводит к снижению концентрации половых гормонов по принципу отрицательной обратной связи в пубертате до ростового скачка. Высказанные в данной работе предположения относительно избирательности воздействия половых стероидов на массивность костей и ширину таза, но не на рост и телосложение у девушек из г. Нукус возможно объяснить этапностью изменения уровня половых гормонов во время адrenaрхе и пубертатного периода. Предполагается, что генетически регулируемая первоначально повышенная активность половых стероидов в условиях снижения возраста начала пубертата способствует увеличению размеров таза, затем она сменяется торможением их инкреции до начала ростового скачка, что не приводит к изменению размеров тела и телосложения [8].

Отдельное внимание требуют полученные в работе результаты о наличии регионарных различий антропометрических параметров, характеризующих жировой обмен. У юношей из экологически благоприятных регионов толщина КЖС оказалась больше, чем у юношей из других регионов. У девушек из города г. Нукус (группа «Зона 2») имели место более высокие значения массы тела и объема талии, чем у их сверстниц из групп «Зона 1» и «Зона 3». При этом ни у обследованных девушек, ни у юношей из разных регионов не обнаружено отличий частоты встречаемости отклонений массы тела, определяемых по ИМТ. Таким образом, проживание в том или ином регионе Приаралья не является predisposing фактором дефицита массы тела или ее избытка (ожирения). Тем не менее из литературы известно [34], что повышенное содержание ХОС в окружающей среде может провоцировать избыток массы тела и ожирение, поскольку эти ЭДС способны снижать выработку лептина [11], а также активировать пролифератор пероксисом, принимающий участие в росте и дифференцировке жировой ткани [15]. Для того, чтобы ХОС могли вмешиваться в обмен веществ, необходимо сочетание нескольких факторов. Во-первых, они должны воздействовать пренатально или в периоде онтогенеза от рождения до адrenaрхе и пубертата [11, 34]. Во-вторых, считается доказанной связь пренатального и допубертатного влияния ХОС с развитием ожирения в юношеском возрасте только у матерей с избыточной массой тела [7] и имеющих полиморфизм гена PON 1 [34].

Учитывая сказанное, необходимо заключить, что полученные регионарные особенности размеров КЖС у юношей, также обхвата талии и массы тела у девушек пока не могут быть объяснены описанными механизмами, поскольку их большие размеры обнаружены в благоприятных зонах (Зона 2 и Зона 3). Однако эти результаты могут являться отправной точкой для дальнейших исследований в области влияния ЭДС на обмен веществ у жителей Приаралья.

Таким образом, выявленные в работе антропометрические особенности у субъектов юношеского возраста, родившихся в период максимального использования пестицидов и с рождения до 17 лет проживавших в первой, второй и третьей зонах территориального деления Приаралья как региона экологического бедствия, могут быть результатом длительного действия поллютантов, обладающих эндокринразрушающим действием и загрязняющих окружающую среду региона. Использованный в работе подход может быть применен для мониторинга состояния здоровья жителей Приаралья.

Авторство

Еркудов В. О. внес существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретацию данных; подготовил первый вариант статьи; окончательно утвердил присланную в редакцию рукопись; все остальные авторы внесли существенный вклад в концепцию и дизайн

исследования, получение, анализ и интерпретацию данных; окончательно утвердили присланную в редакцию рукопись.

Еркудов Валерий Олегович — SPIN 5155-2173, ORCID 0000-0001-7351-0405

Заславский Денис Владимирович — SPIN 5832-9510, ORCID 0000-0001-5936-6232

Пуговкин Андрей Петрович — SPIN 2065-4505, ORCID 0000-0001-8415-2885

Матчанов Азат Таубалдыевич — SPIN 8253-2317, ORCID 0000-0001-6066-1327

Розумбетов Кенжабек Умар угли — SPIN 9333-7494, ORCID 0000-0001-5967-4219

Даулетов Руслан Калниязович — SPIN 5391-7555; ORCID 0000-0002-7476-1748

Есемуратова Сановар Палмуратовна — SPIN 6784-6098, ORCID 0000-0002-9765-3651

Нажимов Илал Ибрагимович — SPIN 5042-7019, ORCID 0000-0001-8119-1379

Пузырев Виктор Геннадиевич — SPIN 2727-0049, ORCID 0000-0002-0185-3545

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Список литературы / References

1. Властовский В. Г. Акцелерация роста и развития детей. М.: Изд-во МГУ, 1976. 280 с.

Vlastovskii V. G. *Akceleraciia rosta i razvitiia detei* [Secular trend of the growth and development of children]. Moscow, Moskovskii Gosudarstvennyi universitet Publ., 1976. 280 p.

2. Курбанов А. Б., Ещанов Т. Б., Ибрагимов М. Ю., Константинова Л. Г., Темирбеков О. и Косназаров К. А. Гигиеническая оценка пестицидов, применяемых в Республике Каракалпакстан. Нукус: Билим, 2002. 76 с.

Kurbanov A. B., Eshchanov T. B., Ibragimov M. Yu., Konstantinova L. G., Temirbekov O., Kanasarov K. A. *Gigienicheskaya otsenka pestitsidov, primenyayemykh v Respublike Karakalpakstan* [Hygienic assessment of pesticides used in the Republic of Karakalpakstan]. Nukus, Bilim Publ., 2002. 76 p.

3. Матуразова Э. М., Матуразов Б. М., Бегжанова Г. Исследование антропометрических показателей у детей, проживающих в Южном Приаралье // Вестник Каракалпакского отделения Академии наук Республики Узбекистан. 2008. № 1. С. 49–52.

Maturazova E. M., Maturazov B. M., Begzhanova G. Research of anthropometrical indicators at the children living in the Southern Aral Sea. *Vestnik Karakalpakskogo otdeleniya Akademii nauk Respubliki Uzbekistan* [Karakalpak Herald of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan]. 2008, 1, pp. 49-52

4. Матчанова Н. А., Гаипова Г. Т., Ержепова Г. Ж. Исследование содержания гемоглобина в крови у женщин в условиях Южного Приаралья // Вестник Каракалпакского отделения Академии наук Республики Узбекистан. 2009. № 1, С. 37–39.

Matchanova N. A., Gaipova G. T., Erzhepova G. Zh. Research of haemoglobin in the blood of women in the Southern Aral Sea. *Vestnik Karakalpakskogo otdeleniya Akademii nauk Respubliki Uzbekistan* [Karakalpak Herald of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan]. 2009, 1, pp. 37-39. [In Russian]

5. Негашева М. А. Основы антропометрии: учебное пособие для обучающихся в образовательных организациях

высшего образования по направлению 03.06.01 «Биология» / МГУ им. М. В. Ломоносова, Биологический факультет. М.: Экон-Информ, 2017. 216 с.

Negasheva M. A. *Osnovy antropometrii* [The basics of anthropometry]. Moscow, Ekon-Inform Publ., 2017, 216 p.

6. Реймов Р. Р., Константинова Л. Г. Экологическая характеристика Приаралья и пространственная дифференциация его территории как зоны экологического бедствия // Вестник Каракалпакского отделения Академии наук Республики Узбекистан. 1992. № 2, С. 3–8.

Reimov R. R., Konstantinova L. G. The ecological characteristics of Priaralya and the spatial differentiation of its territory as an environmental disaster zone. *Vestnik Karakalpakskogo otdeleniya Akademii nauk Respubliki Uzbekistan* [Karakalpak Herald of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan]. 1992, 2, pp. 3-8. [In Russian]

7. Ashley-Martin J., Dodds L., Arbuckle T. E., Morisset A. S., Fisher M., Bouchard M. F., Shapiro G. D., Ettinger A. S., Monnier P., Dallaire R., Taback S., Fraser W. Maternal and Neonatal Levels of Perfluoroalkyl Substances in Relation to Gestational Weight Gain. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Jan 20;13 (1). pii: E146. DOI: 10.3390/ijerph13010146

8. Bapayeva G., Issayeva R., Zhumadilova A., Nurkasimova R., Kulbayeva S., Tleuzhan R. Organochlorine pesticides and female puberty in South Kazakhstan. *Reprod Toxicol*. 2016 Oct; 65, pp. 67-75. DOI: 10.1016/j.reprotox.2016.06.017. Epub 2016 Jun 23.

9. Bogin B., Varela-Silva M. I. Leg length, body proportion, and health: a review with a note on beauty. *Int J Environ Res Public Health*. 2010 Mar; 7 (3), pp. 1047-75. DOI: 10.3390/ijerph7031047. Epub 2010 Mar 11.

10. Burns J. S., Williams P. L., Lee M. M., Revich B., Sergeyev O., Hauser R., Korrick S. A. Peripubertal blood lead levels and growth among Russian boys. *Environ Int*. 2017 Sep; 106, pp. 53-59. DOI: 10.1016/j.envint.2017.05.023. Epub 2017 Jun.

11. Burns J. S., Williams P. L., Korrick S. A., Hauser R., Sergeyev O., Revich B., Lam T., Lee M. M. Association between chlorinated pesticides in the serum of prepubertal Russian boys and longitudinal biomarkers of metabolic function. *Am J Epidemiol*. 2014 Nov 1; 180 (9), pp. 909-19. DOI: 10.1093/aje/kwu212. Epub 2014 Sep 25.

12. Carrizo D., Grimalt J. O., Ribas-Fito N., Sunyer J., Torrent M. Physical-chemical and maternal determinants of the accumulation of organochlorine compounds in four-year-old children. *Environ Sci Technol*. 2006 Mar 1;40.(5), pp. 1420-6. DOI: 10.1021/es0518427

13. Crighton E. J., Elliott S. J., Upshur R., van der Meer J., Small I. The Aral Sea disaster and self-rated health. *Health Place*. 2003 Jun; 9 (2), pp. 73-82. DOI: 10.1016/s1353-8292(02)00017-5

14. Eskenazi B., Harley K., Bradman A., Weltzien E., Jewell N. P., Barr D. B., Furlong C. E., Holland N. T. Association of in utero organophosphate pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. *Environ Health Perspect*. 2004 Jul; 112 (10), pp. 1116-24. DOI: 10.1289/ehp.6789

15. Gore A. C., Chappell V. A., Fenton S. E., Flaws J. A., Nadal A., Prins G. S., Toppari J., Zoeller R. T. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*. 2015 Dec; 36 (6), pp. E1-E150. DOI: 10.1210/er.2015-1010. Epub 2015 Nov 6.

16. Hamilton J. D., O'Flaherty E. J. Influence of lead on

mineralization during bone growth. *Fundam Appl Toxicol.* 1995 Jul; 26 (2), pp. 265-71. DOI: 10.1006/faat.1995.1097

17. Havelock J. C., Auchus R. J., Rainey W. E. The rise in adrenal androgen biosynthesis: adrenarche. *Semin Reprod Med.* 2004 Nov; 22 (4), pp. 337-47. DOI: 10.1055/s-2004-861550

18. Jensen S., Mazhitova Z., Zetterström R. Environmental pollution and child health in the Aral Sea region in Kazakhstan. *Sci Total Environ.* 1997 Nov 5; 206 (2-3), pp. 187-93.

19. Johnston F. E. Somatic growth of the infant and preschool child. In: Falkner A. (ed.), Tanner J. M. (ed.) *Human growth*. Vol. 2: Postnatal Growth. "Plenum Press". New York, London, 1978, pp. 91-117 (634).

20. Janmohamed A., Karakochuk C. D., McLean J., Green T. J. Improved Sanitation Facilities are Associated with Higher Body Mass Index and Higher Hemoglobin Concentration among Rural Cambodian Women in the First Trimester of Pregnancy. *Am J Trop Med Hyg.* 2016 Nov 2; 95 (5), pp. 1211-1215. Epub 2016 Aug 22. DOI: 10.4269/ajtmh.16-0278

21. Lampl M., Kuzawa C. W., Jeanty P. Prenatal smoke exposure alters growth in limb proportions and head shape in the midgestation human fetus. *Am J Hum Biol.* 2003 Jul-Aug; 15 (4), pp. 533-46. DOI: 10.1002/ajhb.10140

22. Mark M., Rijli F. M., Chambon P. Homeobox genes in embryogenesis and pathogenesis. *Pediatr Res.* 1997 Oct; 42 (4), pp. 421-9. DOI: 10.1203/00006450-199710000-00001

23. Marshall V. A. Puberty. In: Falkner A. (ed.), Tanner J. M. (ed.) *Human growth*. Vol. 2: Postnatal Growth. "Plenum Press". New York, London, 1978, pp. 141-182 (634).

24. Merrill R. D., Burke R. M., Northrop-Clewes C. A., Rayco-Solon P., Flores-Ayala R., Namaste S. M., Serdula M. K., Suchdev P. S. Factors associated with inflammation in preschool children and women of reproductive age: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. *Am J Clin Nutr.* 2017 Jul; 106 (Suppl 1), pp. 348S-358S. DOI: 10.3945/ajcn.116.142315. Epub 2017 Jun 14.

25. Mink P. J., Kimmel C. A., Li A. A. Potential effects of chlorpyrifos on fetal growth outcomes: implications for risk assessment. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2012; 15 (4), pp. 281-316. DOI: 10.1080/10937404.2012.672150

26. Muntean N., Jermini M., Small I., Falzon D., Fürst P., Migliorati G., Scortichini G., Forti A. F., Anklam E., von Holst C., Niyazmatov B., Bahkridinov S., Aertgeerts R., Bertollini R., Tirado C., Kolb A. Assessment of dietary exposure to some persistent organic pollutants in the Republic of Karakalpakstan of Uzbekistan. *Environ Health Perspect.* 2003 Aug; 111 (10), pp. 1306-11. DOI: 10.1289/ehp.5907

27. Ritter R., Scheringer M., MacLeod M., Moeckel C., Jones K. C., Hungerbühler K. Intrinsic human elimination half-lives of polychlorinated biphenyls derived from the temporal evolution of cross-sectional biomonitoring data from the United Kingdom. *Environ Health Perspect.* 2011 Feb; 119 (2), pp. 225-31. DOI: 10.1289/ehp.1002211. Epub 2010 Oct 7.

28. Roy J. R., Chakraborty S., Chakraborty T. R. Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans--a review. *Med Sci Monit.* 2009 Jun; 15 (6), pp. RA137-45.

29. Rzymiski P., Klimaszczak P., Niedzielski P., Marszelewski W., Borowiak D., Nowiński K., Baikenzhayeva A., Kurmanbayev R.,

Aladin N. Pollution with trace elements and rare-earth metals in the lower course of Syr Darya River and Small Aral Sea, Kazakhstan. *Chemosphere.* 2019 Nov; 234, pp. 81-88. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.06.036

30. Sen A., Heredia N., Senut M. C., Land S., Hollocher K., Lu X., Dereski M. O., Ruden D. M. Multigenerational epigenetic inheritance in humans: DNA methylation changes associated with maternal exposure to lead can be transmitted to the grandchildren. *Sci Rep.* 2015 Sep 29; 5, pp. 14466. DOI: 10.1038/srep14466

31. Sergeyev O., Burns J. S., Williams P. L., Korrick S. A., Lee M. M., Revich B., Hauser R. The association of peripubertal serum concentrations of organochlorine chemicals and blood lead with growth and pubertal development in a longitudinal cohort of boys: a review of published results from the Russian Children's Study. *Rev Environ Health.* 2017 Mar 1; 32 (1-2), pp. 83-92. DOI: 10.1515/reveh-2016-0052

32. Soliman A. T., De Sanctis V., Yassin M., Adel A. Growth and Growth hormone - Insulin Like Growth Factor -I (GH-IGF-I) Axis in Chronic Anemias. *Acta Biomed.* 2017 Apr 28; 88 (1), pp. 101-111. DOI: 10.23750/abm.v88i1.5744

33. Song S., Ma X., Pan M., Tong L., Tian Q. Excretion kinetics of three dominant organochlorine compounds in human milk within the first 6 months postpartum. *Environ Monit Assess.* 2018 Jul 11; 190 (8), pp. 457. DOI: 10.1007/s10661-018-6850-9

34. Tinggaard J., Wohlfahrt-Veje C., Husby S., Christiansen L., Skakkebaek N. E., Jensen T. K., Grandjean P., Main K. M., Andersen H. R. Prenatal pesticide exposure and PON1 genotype associated with adolescent body fat distribution evaluated by dual X-ray absorptiometry (DXA). *Andrology.* 2016 Jul; 4 (4), pp. 735-44. DOI: 10.1111/andr.12194. Epub 2016 May 26.

35. Vandenberg L. N., Colborn T., Hayes T. B., Heindel J. J., Jacobs D. R. Jr, Lee D. H., Shioda T., Soto A. M., vom Saal F. S., Welshons W. V., Zoeller R. T., Myers J. P. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev.* 2012 Jun; 33 (3), pp. 378-455. DOI: 10.1210/er.2011-1050. Epub 2012 Mar 14.

36. Wohlfahrt-Veje C., Main K. M., Schmidt I. M., Boas M., Jensen T. K., Grandjean P., Skakkebaek N. E., Andersen H. R. Lower birth weight and increased body fat at school age in children prenatally exposed to modern pesticides: a prospective study. *Environ Health.* 2011 Sep 20; 10, p. 79. DOI: 10.1186/1476-069X-10-79

37. Zumbado M., Luzardo O. P., Lara P. C., Alvarez-León E. E., Losada A., Apolinario R., Serra-Majem L., Boada L. D. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) serum concentrations in healthy children and adolescents: relationship to level of contamination by DDT-derivative pesticides. *Growth Horm IGF Res.* 2010 Feb; 20 (1), pp. 63-7. DOI: 10.1016/j.ghir.2009.07.003. Epub 2009 Aug 20.

Контактная информация:

Еркудов Валерий Олегович — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2
E-mail: verkudov@gmail.ru

МНОЖЕСТВЕННЫЕ СРАВНЕНИЯ В БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ: ПРОБЛЕМА И СПОСОБЫ РЕШЕНИЯ

© 2020 г. ¹А. Н. Наркевич, ¹К. А. Виноградов, ^{2,3,4,5}А. М. Гржибовский

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск; ²ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск;

³Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан;

⁴Казахский Национальный Университет им. аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан;

⁵ФГАУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова», г. Якутск

В русскоязычной биомедицинской научной литературе одной из широко распространенных, но редко обсуждаемых проблем статистического анализа является проблема множественных сравнений. Она заключается в том, что увеличение числа проверяемых в процессе исследования статистических гипотез приводит к росту вероятности возникновения ошибок первого типа и ложных выводов о наличии различий там, где их нет, что связано с риском проведения необоснованных медицинских вмешательств, профилактических мероприятий и сопряжено с необоснованными расходами. В зарубежной научной литературе этой проблеме посвящено множество работ, как предлагающих новые подходы к решению проблемы множественных сравнений, так и описывающих применение уже общепризнанных методов. Однако в русскоязычной литературе такие работы встречаются редко. Целью данной статьи является восполнение имеющегося пробела путём представления способов решения проблемы множественных сравнений в медико-биологических исследованиях. Представлены методы решения проблемы на этапах планирования, статистического анализа и интерпретации результатов. Рассмотрены одношаговые методы, такие как поправки Бонферрони и Сидака (Шидака), и многошаговые: Холма – Бонферрони, Холма – Сидака (Шидака), Бенджамини – Хохберга и другие. Приведены примеры их использования, а также алгоритм их реализации как вручную, так и с помощью пакета статистических программ SPSS.

Ключевые слова: множественные сравнения, поправка Бонферрони, поправка Сидака (Шидака), метод Холма, метод Бенджамини – Хохберга

MULTIPLE COMPARISONS IN BIOMEDICAL RESEARCH: THE PROBLEM AND ITS SOLUTIONS

¹A. N. Narkevich, ¹K. A. Vinogradov, ^{2,3,4,5}A. M. Grjibovski

¹Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

²Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; ³West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan; ⁴Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan;

⁵M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

One of the most common but rarely discussed problems in Russian biomedical research is a problem of multiple comparisons. When a researcher performs pairwise comparisons of means in several groups the number of tested statistical hypotheses increases leading to inflation of the alpha-error. In international scientific literature this issue is well-described and several solutions are offered. The aim of this article is to describe the problem of alpha error inflation and present methods for solving the problem of multiple comparisons. The methods suggested in this paper can be applied at the stages of research planning, data analysis and interpretation of the results. Bonferroni, Sidak, Holm-Bonferroni, Holm-Sidak and the Benjamin-Hochberg methods are described in details. We also present user-friendly examples for manual calculations as well as a description of implementation of the suggested solutions using SPSS software.

Key word: multiple comparisons, Bonferroni correction, Sidak correction, Holm correction, Benjamini-Hochberg correction

Библиографическая ссылка:

Наркевич А. Н., Виноградов К. А., Гржибовский А. М. Множественные сравнения в биомедицинских исследованиях: проблема и способы решения // Экология человека. 2020. № 10. С. 55–64.

For citing:

Narkevich A. N., Vinogradov K. A., Grjibovski A. M. Multiple Comparisons in Biomedical Research: the Problem and its Solutions. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2020, 10, pp. 55-64.

В настоящее время одной из широко распространенных, но редко обсуждаемых проблем статистического анализа является проблема множественных сравнений. Эта проблема заключается в том, что увеличение числа проверяемых в процессе исследования

статистических гипотез приводит к увеличению вероятности возникновения ошибок первого типа [2, 3, 21]. Увеличение вероятности возникновения ошибок первого типа приводит к тому, что исследователи могут констатировать наличие случайных, но статистически

значимых различий или связей, что в свою очередь приводит к ошибочным заключениям и выводам. Особенно актуальна эта проблема для генетических исследований, при проведении которых современная техника позволяет измерять тысячи, десятки тысяч различных параметров, в последующем подвергаемых статистическому анализу и сравнению [9, 12, 15]. В то же время в русскоязычной биомедицинской литературе часто встречается сравнение нескольких групп без проведения коррекции на инфляцию ошибки первого типа, что делает результаты таких исследований как минимум сомнительными, особенно при дихотомизации результатов на « $p < 0,05$ » и « $p > 0,05$ », что является малоинформативным способом представления результатов проверки статистических гипотез и затрудняет понимание результатов читателями в случае множественных сравнений.

В зарубежной научной литературе данной проблеме посвящена масса работ, как предлагающих новые подходы к решению проблемы множественных сравнений, так и описывающих применение уже общепризнанных методов [11, 13, 14, 19]. Однако в отечественной литературе такие работы встречаются довольно редко [1, 4, 5].

В чем же заключается проблема множественных сравнений? В биомедицинской литературе общепринятым считается использовать уровень альфа-ошибки, равный 5 %, т. е. за критическое значение уровня значимости берется 0,05. Это означает, что мы в 5 % случаев готовы отклонить верную нулевую гипотезу, то есть принять решение о наличии различий там, где их на самом деле нет. Это называется ошибкой первого рода или типа. Если допустить, что истинных различий между сравниваемыми группами нет, то величина достигнутого уровня значимости (p) будет соответствовать вероятности обнаружения выявленных или еще более выраженных отличий между сравниваемыми группами в исследованиях с аналогичными объемами выборки. Если мы берем 0,05 за критический уровень значимости, то вероятность ошибки первого типа будет 5 %. Вероятность отсутствия этой ошибки составит 0,95, или 95 %. При проведении, например, шести сравнений (сравниваем попарно четыре группы — 1–2, 1–3, 1–4, 2–4, 2–3, 3–4) вероятность отсутствия ошибки первого типа в любом из сравнений составит 0,95⁶, то есть 0,95⁶ = 0,815, или 81,5 %, а значит, вероятность сделать хотя бы одну ошибку первого типа будет равна 1 – 0,815 = 0,185, или 18,5 % вместо объявленных 5 %. Таким образом становится понятным, что в публикациях, где результаты представлены наподобие « $p < 0,05_{1-2}$, $p > 0,05_{2-3}$, $p > 0,05_{1-3}$, $p < 0,05_{1-4}$, $p < 0,05_{2-4}$, $p > 0,05_{2-3}$, $p > 0,05_{3-4}$ » (чаще, конечно, мы видим такие результаты в таблицах), абсолютно невозможно сделать вывод о статистической значимости различий между группами 1 и 2, 1 и 4 и 2 и 4, а потому результаты должны интерпретироваться в лучшем случае как сомнительные.

Максимальное количество возможных сравнений в зависимости от количества групп в исследовании рассчитывается с помощью формулы: $n = 0,5 \times N \times (N - 1)$, где N — количество изучаемых групп. Нам очень нравится пример, который был описан ранее, но который по-прежнему актуален. «При попарных сравнениях среднемесячных значений тех или иных показателей максимальное количество возможных сравнений составит $n = 0,5 \times 12 \times (12 - 1) = 66$. Если оставить критический уровень значимости без изменений (0,05), то вероятность случайного обнаружения статистически значимых различий составит $1 - 0,95^{66} = 0,966$, или 96,6 %» [2]. То есть, если не обращать внимание на проблему множественных сравнений, риск ошибочных выводов крайне велик!

В данной статье мы рассматриваем способы решения проблемы множественных сравнений, которые могут применяться в медико-биологических исследованиях. Для удобства изложения информации мы разделили их на три группы по этапу исследования, на котором они могут применяться: 1) на этапе планирования исследования; 2) этапе статистического анализа; 3) этапе интерпретации результатов статистического анализа.

Решение проблемы множественных сравнений на этапе планирования исследования

Рассмотрим решение проблемы множественных сравнений на этапе планирования исследования на примере. Исследователем планируется сравнить число госпитализаций за 10 лет у пациентов с сахарным диабетом, которые лечились двумя разными методами, и пациентов, которые не лечились. В данном случае I группа (опытная группа № 1) — пациенты с сахарным диабетом, которые лечились методом № 1, II группа (опытная группа № 2) — пациенты с сахарным диабетом, которые лечились методом № 2, III группа (контрольная группа) — пациенты с сахарным диабетом, которые не принимали лечения, а признак, который сравнивается в этих трех группах, — число госпитализаций за 10 лет (рис. 1).

Группа пациентов без лечения (контрольная)	Группа пациентов с лечением методом № 1 (опытная № 1)	Группа пациентов с лечением методом № 2 (опытная № 2)
--	---	---

Рис. 1. Три группы пациентов, страдающих сахарным диабетом

Классически при проведении таких экспериментов исследователи прибегают к попарному сравнению имеющихся групп. То есть если исследователь имеет три группы, то попарная оценка различий осуществляется между I и II, I и III, II и III группами. Таким образом, исследователь осуществляет проверку трех гипотез о наличии различий между группами (рис. 2).

Опыт статистического анализа данных показывает, что даже при наличии трех и более групп от попарного сравнения данных групп в целом можно отказаться, но при этом решить поставленные задачи [6]. На самом



Рис. 2. Этапы сравнения трех групп пациентов, страдающих сахарным диабетом

деле при планировании такого эксперимента можно ограничиться двумя сравнениями. Если принять во внимание исходную задачу и группы, которые имеются у исследователя, то скорее всего перед ним стоит задача доказать, что число госпитализаций у пациентов без лечения отличается от числа госпитализаций у пациентов с лечением. Следующая задача — доказать, что число госпитализаций у пациентов с лечением методом № 1 отличается от числа госпитализаций у пациентов с лечением методом № 2.

Если перед исследователем стоят действительно две описанные выше на примере задачи, то эти задачи могут быть решены путем всего двух сравнений (рис. 3). Для этого можно объединить пациентов с лечением методами № 1 и № 2 в одну группу, а затем сравнить число госпитализаций в группах пациентов без лечения и пациентов с лечением методом № 1 и методом № 2. И на следующем этапе сравнить число госпитализаций в группах пациентов с лечением методом № 1 и пациентов с лечением методом № 2.

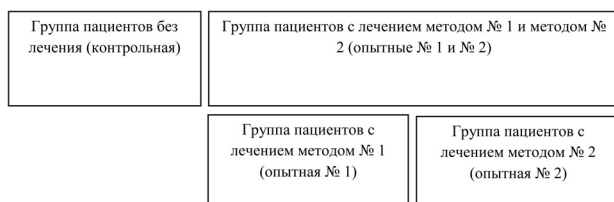


Рис. 3. Сравнение трех групп в два этапа

Таким образом, если имеются три и более группы сравнения, практически всегда необходимо будет перейти к попарным сравнениям, но при этом еще на этапе планирования эксперимента можно снизить число данных сравнений и сформировать несколько иные группы пациентов. Надо отметить, что способ, описанный в настоящем разделе, подойдет далеко не всегда, но в первую очередь следует оценить, возможно ли с его помощью уменьшить число сравнений при планировании эксперимента.

С помощью программного обеспечения SPSS данный подход может быть реализован путем проведения плановых сравнений (contrasting) в ходе дисперсионного анализа, если соблюдаются условия для его применения. Детали применения дисперсионного анализа в SPSS, Statistica и Stata описаны в [1,

4, 5]. Для проведения плановых сравнений средних арифметических в нескольких группах необходимо в выпадающем меню «Анализ (Analyze)» выбрать «Сравнение средних (Compare Means)», в котором, в свою очередь, выбрать «Дисперсионный анализ» (One-Way ANOVA). В появившемся диалоговом окне (рис. 4) выбираем зависимую переменную и группировочную переменную, как описано в [2], поэтому во избежание повторного представления материала остановимся только на плановых сравнениях, которые выбираем посредством нажатия на кнопку «Contrasts» в нижнем ряду, после чего появится диалоговое окно как на рис. 5.

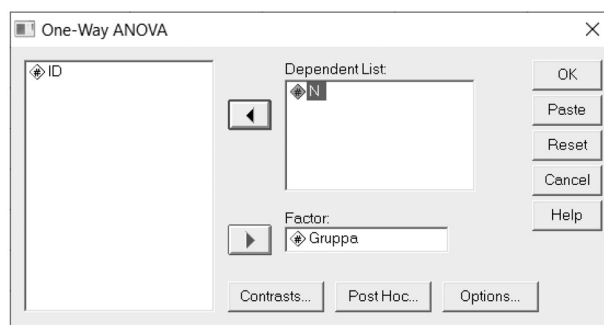


Рис. 4. Диалоговое окно для дисперсионного анализа с выбранными переменными для анализа в SPSS

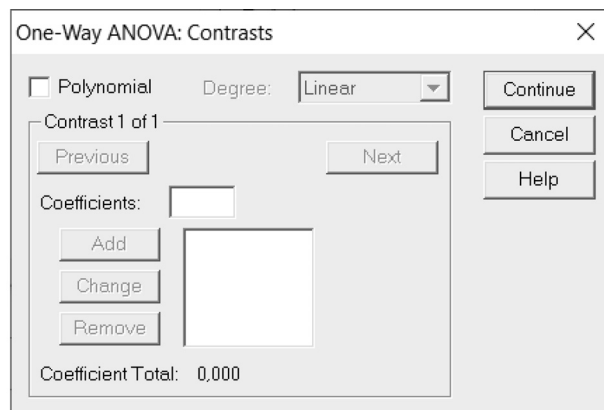


Рис. 5. Диалоговое окно для плановых сравнений (Contrasts) в SPSS

Для этого в соответствующем меню необходимо дать обозначения группам, чтобы программа «пояла», какие сравнения надо проводить. Особенностью кодировки групп при проведении плановых сравнений в SPSS при наличии нескольких групп является необходимость обеспечения суммы номеров групп, равной нулю. Группа, которая не участвует в сравнениях, кодируется как 0. На практическом примере эта особенность выглядит понятнее. Если имеются три группы (как на рис. 1–3), то для сравнения контрольной и объединенной опытной группы необходимо задать коды для групп в виде –2, 1 и 1. Таким образом, значение первой группы и сумма значений второй будут равны нулю, то есть SPSS «поймет», что мы хотим сделать. Для сравнения двух опытных групп надо прежде всего исключить

из анализа контрольную группу, а двум опытным группам присвоить значения -1 и 1 , что в сумме также составляет 0 . Для первого сравнения вводим вышеупомянутые коэффициенты, как показано на рис. 6. После введения коэффициентов (после каждого нажимаем кнопку «Add»), следующее плановое сравнение вводим после нажатия на кнопку «Next».

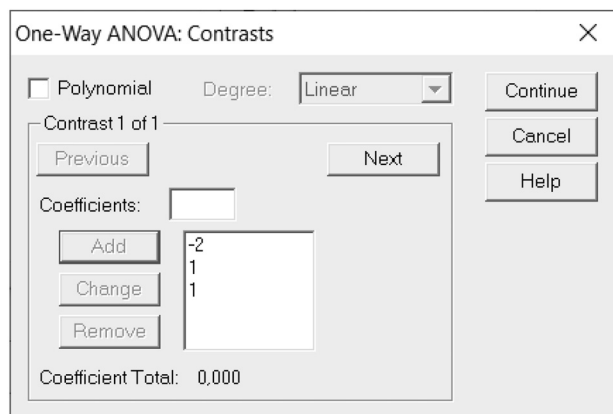


Рис. 6. Коэффициенты для осуществления планового сравнения контрольной группы и объединенной группы из двух экспериментальных

Для второго сравнения вводим коэффициенты, как показано на рис. 7.

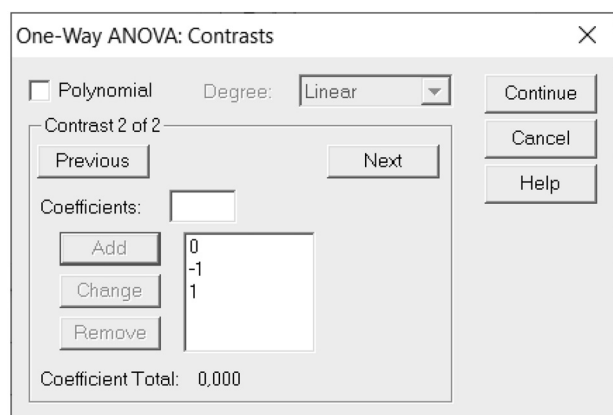


Рис. 7. Коэффициенты для осуществления планового сравнения двух экспериментальных групп

Запускаем анализ кнопкой «Continue», затем «OK». В результате программа выдает три таблицы с ответами, первая из которых содержит результат дисперсионного анализа (для особенностей интер-

претации — см. [2]). Следующие две таблицы посвящены плановым сравнениям. Таблица «Contrasts coefficients» повторяет введенные коэффициенты для первого и второго сравнений (рис. 8).

Contrast Coefficients			
Contrast	Gruppa		
	1	2	3
1	-2	1	1
2	0	-1	1

Рис. 8. Таблица «Contrasts Coefficients» в SPSS. Объяснения в тексте

Результаты проверки статистических гипотез в двух сравнениях представлены в таблице «Contrast Tests» (рис. 9). Номера сравнений соответствуют тем, что указаны в предыдущей таблице и пояснены выше.

В табл. 9 показаны средние значения разности между средними для запланированных сравнений (Value of Contrast), стандартные ошибки для этих разностей, значение t -критерия с указанием числа степеней свободы (df) и достигнутого уровня значимости (Sig (2-tailed)). Из таблицы видно, что есть статистически значимые различия между контрольной группой и комбинированной экспериментальной, но нет между двумя экспериментальными группами независимо от того, допускаем ли мы соблюдение условия равенства дисперсий.

Решение проблемы множественных сравнений на этапе статистического анализа

Если избежать попарных сравнений путем перегруппировки изучаемых пациентов на этапе планирования не удастся, можно воспользоваться способами уменьшения числа сравнений групп, которые применяются в апостериорных тестах Ньюмена — Кейлса и Даннета при проведении дисперсионного анализа [10, 16, 18].

Процедура, используемая в апостериорном тесте Ньюмена — Кейлса заключается в следующем. На первом этапе для каждой исследуемой группы рассчитывается среднее арифметическое, затем группы упорядочиваются по мере увеличения или уменьшения среднего арифметического. На следующих этапах производится сравнение последней группы с I, II, III и так далее до предпоследней. Далее сравнивается предпоследняя группа с I, II, III и так далее

Contrast Tests						
Contrast			Value of Contrast	Std. Error	t	Sig. (2-tailed)
N	Assume equal variances	1	-5,40	1,289	-4,190	,000
		2	-,80	,718	-1,114	,275
	Does not assume equal variances	1	-5,40	1,472	-3,669	,003
		2	-,80	,624	-1,283	,216

Рис. 9. Таблица «Contrast Tests» в SPSS. Объяснения в тексте

до предпоследней. Суть процедуры уменьшения числа сравнений заключается в том, что если между какими-то парами групп нет статистически значимых различий, то дальнейшее сближение не происходит, так как при последующем сближении априори нет статистически значимых различий.

Процедура, используемая в апостериорном тесте Даннета, похожа на предыдущую, только она применяется в том случае, когда среди групп есть контрольная группа, с которой необходимо сравнить все остальные. На первом этапе для каждой исследуемой группы также рассчитывается среднее арифметическое, затем группы упорядочиваются по мере увеличения или уменьшения среднего арифметического, далее контрольная группа сравнивается с наиболее от нее отличающейся по значению среднего арифметического. Суть процедуры заключается в том, что опять же если между контрольной группой и какой-то из групп различий нет, то дальнейшее сближение не осуществляется.

Таким образом, исследователем может быть уменьшено число гипотез, которые проверяются в процессе эксперимента. Следует отметить, что описанные в этом разделе процедуры подойдут только в случае использования параметрических тестов, т. е. в случае подчинения сравниваемых данных закону нормального распределения и соблюдения прочих условий их применения. Для попарного сравнения непараметрических тестов данные процедуры непригодны.

В SPSS решение проблемы множественных сравнений на этапе статистического анализа найдено посредством включения 18 статистических критериев, призванных держать под контролем ошибку первого типа, при проведении попарных сравнений (Post-hoc Tests), из которых наилучшее сочетание мощности и контроля за ошибкой первого типа предлагает критерий REGWQ (Ryan, Einot, Gabriel, Welsh Q-критерий), который можно рекомендовать как критерий выбора при сравнении любого количества групп приблизительно равного объема. Если же объемы групп различаются, мы рекомендуем GT-2 критерий Хохберга (Hochberg's GT-2 test). Для обоих вышеперечисленных критериев необходимо соблюдение условия равенства дисперсий. При несоблюдении этого условия целесообразно применять критерий Games-Howell. Для сравнения нескольких групп с контрольной в SPSS применяется критерий Даннета (Dunnett's test). Алгоритм применения вышеупомянутых критериев детально описан в наших более ранних публикациях [2, 4].

Решение проблемы множественных сравнений на этапе интерпретации результатов статистического анализа

Если ни один из предыдущих способов и процедур не позволяет в процессе планирования и статистического анализа уменьшить число проверяемых гипотез, то уже после проведенного статистического анализа также возможно скорректировать результаты для

решения проблемы множественных сравнений. Для этого используются различные методы корректировки значений p и α .

Значение p (уровень значимости) — значение, которое получает исследователь по результатам применения какого-либо статистического теста (например, $p = 0,015$ или $p = 0,896$). Значение α — граничное значение уровня значимости, которое используется при интерпретации результатов применения статистических тестов. Как правило, в медико-биологических исследованиях в качестве α применяется значение 0,050 — если $p \leq 0,050$, то нулевая гипотеза отклоняется, т. е. различия статистически значимы, а если $p > 0,050$, то нулевая гипотеза принимается, т. е. различия статистически незначимы.

Все методы корректировки значений p и α также можно разделить на две группы: одношаговые и многошаговые. К одношаговым методам корректировки относятся поправки Бонферрони и Сидака (Шидака) [8, 17, 20, 22]. К многошаговым методам относятся методы Холма — Бонферрони, Холма — Сидака (Шидака) и метод Бенджамини — Хохберга [7, 14].

Поправка Бонферрони

Рассмотрим наиболее известный из всех представленных методов — поправку Бонферрони. При проведении множественных сравнений данная поправка позволяет скорректировать значение α , которое должно использоваться для принятия решения о принятии или отклонении нулевой гипотезы. Корректировка производится по формуле:

$$\alpha_B = \frac{\alpha}{m},$$

где α — первоначальный уровень альфа (0,050); α_B — скорректированный уровень α с помощью поправки Бонферрони; m — число сравнений (гипотез).

Таким образом, если исследователь первоначально использовал в качестве α значение 0,050 и произвел 10 попарных сравнений, то в качестве граничного значения α необходимо использовать значение 0,005. Если при каких-то сравнениях $p \leq 0,005$, то только в них можно считать наличие статистически значимых различий. В остальных случаях ($p > 0,005$) необходимо признать отсутствие статистически значимых различий.

Корректировка значения α не всегда удобна при представлении результатов исследований в статье или диссертации, так как при представлении результатов проверки гипотез принято указывать значение p . Помимо этого на разных этапах исследования α может быть различным, что затрудняет как представление результатов, так и их чтение. Проще всего скорректировать полученные значения p , а граничное значение α так и останется равным 0,050. Корректировка значений p производится по формуле:

$$p_{Adjusted} = p \cdot m,$$

где p — полученное по результатам сравнения зна-

чение p ; $p_{Adjusted}$ — скорректированное значение p ; m — число сравнений (гипотез).

Таким образом, если исследователь по результатам сравнения между какими-либо группами получил $p = 0,024$, но при этом произвел десять попарных сравнений, то в качестве значения p необходимо использовать $p = 0,240$. В свою очередь скорректированное значение p сравнивается с привычным значением α , равным 0,050.

В связи с тем, что корректировка с помощью поправки Бонферрони значений α и p осуществляется в одно действие, данный метод относится к одношаговым.

Поправка Сидака (Шидака)

Поправка Сидака (Шидака) является менее известной, но менее консервативной при решении проблемы множественных сравнений большого числа групп. Данная поправка применяется так же, как и поправка Бонферрони, за исключением того, что скорректированные значения α и p рассчитываются с применением иных несколько более сложных формул. Скорректированное значение α рассчитывается по формуле:

$$\alpha_s = 1 - (1 - \alpha)^{\frac{1}{m}},$$

где α — первоначальный уровень альфа (0,050); α_s — скорректированный уровень α с помощью поправки Сидака (Шидака); m — число сравнений (гипотез).

Скорректированное значение p :

$$p_{Adjusted} = 1 - (1 - p)^m,$$

где p — полученное по результатам сравнения значение p ; $p_{Adjusted}$ — скорректированное значение p ; m — число сравнений (гипотез).

Метод Холма — Бонферрони

Метод Холма — Бонферрони относится уже к многошаговым процедурам. На первом шаге применения метода реальные, полученные в ходе статистического анализа, значения p сортируются по возрастанию:

$$p_1 \leq \dots \leq p_n,$$

где p_1 — наименьшее значение p из всех полученных; p_n — наибольшее значение p из всех полученных.

Затем для каждого i -того значения p рассчитывается свое собственное скорректированное граничное значение α по формуле:

$$\alpha_{H-B}^i = \frac{\alpha}{m - i + 1},$$

где α — первоначальный уровень альфа (0,050); α_{H-B}^i — скорректированный уровень α по методу Холма — Бонферрони; m — число сравнений (гипотез); i — порядковый номер значения p из упорядоченного по возрастанию списка.

На каждом шаге после расчета скорректированного значения α осуществляется проверка условия:

$$p_1 \leq \alpha_{H-B}^i$$

Если на первом шаге нулевая гипотеза отвергнута, т. е. условие выполнено и различия статистически значимы, то осуществляется переход к следующему шагу ($i = i + 1$). Алгоритм останавливается, когда принимается первая нулевая гипотеза. В таком случае все остальные нулевые гипотезы тоже принимаются.

Коррекция значения p для приведения в статью или диссертации также осуществляется пошагово с применением формулы:

$$p_{Adjusted}^i = p \cdot (m - i + 1),$$

где p — полученное по результатам сравнения значение p ; $p_{Adjusted}^i$ — скорректированное значение p ; m — число сравнений (гипотез); i — порядковый номер значения p из упорядоченного по возрастанию списка.

Если на каком-либо шаге скорректированное значение p меньше, чем предыдущее, то скорректированное p значение приравнивается к предыдущему значению p .

Метод Холма — Сидака (Шидака)

Метод Холма — Сидака (Шидака) по своей этапности похож на метод Холма — Бонферрони. На этапе применения метода полученные в результате статистического анализа значения p также сортируются по возрастанию.

Собственное скорректированное граничное значение α для каждого i -того значения p рассчитывается по формуле:

$$\alpha_{H-S}^i = 1 - (1 - \alpha)^{\frac{1}{m-i+1}},$$

где α — первоначальный уровень альфа (0,050); α_{H-S}^i — скорректированный уровень α по методу Холма — Сидака (Шидака); m — число сравнений (гипотез); i — порядковый номер значения p из упорядоченного по возрастанию списка.

После каждого расчета скорректированного граничного значения α для принятия или отклонения нулевой гипотезы также проверяется условие:

$$p_1 \leq \alpha_{H-S}^i$$

Если на каком-либо шаге нулевая гипотеза не отклоняется, то дальнейший расчет скорректированных значений α не осуществляется, а все последующие нулевые гипотезы принимаются.

Коррекция значения p с применением метода Холма — Сидака (Шидака) для приведения в статью или диссертации осуществляется пошагово по формуле:

$$p_{Adjusted}^i = 1 - (1 - p)^{m-i+1},$$

где p — полученное по результатам сравнения значение p ; $p_{Adjusted}^i$ — скорректированное значение p ; m — число сравнений (гипотез); i — порядковый номер значения p из упорядоченного по возрастанию списка.

В отношении метода Холма — Сидака (Шидака) также применяется условие: если на каком-либо шаге скорректированное значение p меньше, чем предыдущее, то скорректированное p значение приравнивается предыдущему значению p .

Метод Бенджамини — Хохберга

Метод Бенджамини — Хохберга по этапности абсолютно идентичен двум предыдущим. Однако расчет скорректированных значений α и p осуществляется по иным формулам, за счет чего данный метод является наименее консервативным из рассматриваемых в статье методов.

Собственное скорректированное граничное значение α для каждого i -того значения p рассчитывается по формуле:

$$\alpha_{B-H}^i = i \cdot \frac{\alpha}{m},$$

где α — первоначальный уровень альфа (0,050); α_{B-H}^i — скорректированный уровень α по методу Бенджамини — Хохберга; m — число сравнений (гипотез); i — порядковый номер значения p из упорядоченного по возрастанию списка.

Коррекция значения p с применением метода Бенджамини — Хохберга для приведения в статье или диссертации также осуществляется пошагово по формуле:

$$p_{Adjusted}^i = \frac{p_i \cdot m}{i},$$

где p — полученное по результатам сравнения значение p ; $p_{Adjusted}^i$ — скорректированное значение p ; m — число сравнений (гипотез); i — порядковый номер

значения p из упорядоченного по возрастанию списка.

В отношении метода Бенджамини — Хохберга также следует отметить, что если на каком-либо шаге скорректированное значение p меньше, чем предыдущее, то скорректированное p значение приравнивается предыдущему значению p .

Ручная реализация методов коррекции значений α и p

Предположим, что в ходе попарного сравнения пяти групп между собой исследователем были получены следующие значения p — 0,000034, 0,001, 0,010, 0,015, 0,028, 0,037, 0,043, 0,050, 0,087, 0,128. При игнорировании проблемы множественных сравнений исследователь может сделать заключение об отклонении восьми гипотез (т. е. сделать заключение о наличии между восемью парами групп статистически значимых отличий), так как первые восемь значений $p \leq 0,050$.

Решая проблему множественных сравнений с помощью приведенных формул, используя поправку Бонферрони (табл. 1), исследователь отклонит только две гипотезы. Это можно установить двумя путями. Во-первых, сравнивая имеющиеся значения p со скорректированными значениями α_B . Во-вторых, сравнивая скорректированные значения $p_{Adjusted}$ с классической границей 0,050. В любом случае заключения будут одинаковыми — отклоняются только две нулевые гипотезы с двумя наименьшими значениями p .

Таблица 1

Значения p , скорректированные значения α и p , принятие или отклонение нулевых гипотез при применении поправки Бонферрони

Параметр	Значение									
p	0,000034	0,001	0,010	0,020	0,028	0,037	0,043	0,050	0,087	0,128
α_B	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
$p_{Adjusted}$	0,000340	0,010	0,100	0,200	0,280	0,370	0,430	0,500	0,870	1,000
H_0	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+

Таблица 2

Значения p , скорректированные значения α и p , принятие или отклонение нулевых гипотез при применении поправки Сидака (Шидака)

Параметр	Значение									
p	0,000034	0,001	0,010	0,020	0,028	0,037	0,043	0,050	0,087	0,128
α_S	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
$p_{Adjusted}$	0,000339	0,010	0,096	0,183	0,247	0,314	0,356	0,401	0,598	0,746
H_0	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+

Таблица 3

Значения p , скорректированные значения α и p , принятие или отклонение нулевых гипотез при применении метода Холма — Бонферрони

Параметр	Значение									
p	0,000034	0,001	0,010	0,020	0,028	0,037	0,043	0,050	0,087	0,128
i	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$m-i+1$	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
α_{H-B}	0,005	0,006	0,006	0,007	0,008	0,010	0,013	0,017	0,025	0,050
$p_{Adjusted}$	0,000340	0,009	0,080	0,140	0,168	0,185	0,185	0,185	0,185	0,185
H_0	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+

Таблица 4

Значения p , скорректированные значения α и p , принятие или отклонение нулевых гипотез при применении метода Холма – Сидака (Шидака)

Параметр	Значение									
p	0,000034	0,001	0,010	0,020	0,028	0,037	0,043	0,050	0,087	0,128
i	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$m-i+1$	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
α_{H-S}	0,005	0,006	0,006	0,007	0,009	0,010	0,013	0,017	0,025	0,050
$p_{Adjusted}$	0,000340	0,009	0,077	0,132	0,157	0,172	0,172	0,172	0,172	0,172
H_0	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+

Таблица 5

Значения p , скорректированные значения α и p , принятие или отклонение нулевых гипотез при применении метода Бенджамини – Хохберга

Параметр	Значение									
p	0,000034	0,001	0,010	0,020	0,028	0,037	0,043	0,050	0,087	0,128
α/m	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
i	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
α_{B-H}	0,005	0,010	0,015	0,020	0,025	0,030	0,035	0,040	0,045	0,050
$p_{Adjusted}$	0,000340	0,005	0,033	0,050	0,056	0,061	0,061	0,063	0,097	0,128
H_0	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+

При использовании поправки Сидака (Шидака) для решения проблемы множественных сравнения в приведенном примере получены несколько меньшие значения скорректированных значений p (табл. 2). Однако число отклоняемых нулевых гипотез осталось тем же — отклоняются только две нулевые гипотезы.

Результаты принятия или отклонения нулевых гипотез с применением методов Холма — Бонферрони (табл. 3) и Холма — Сидака (Шидака) (табл. 4) позволяют получить те же самые результаты — отклоняются лишь две нулевые гипотезы. То есть только между двумя парами групп можно констатировать статистически значимые отличия.

Как было указано выше, метод Бенджамини — Хохберга менее консервативен, чем предыдущие. В связи с этим результаты его применения существенно отличаются (табл. 5). Так, по результатам применения данного метода отклоняются четыре нулевые гипотезы, т. е. исследователь может констатировать различия между четырьмя парами исследуемых групп. Такая консервативность на текущий момент является практически единственным решением при множественных многотысячных проверках статистических гипотез.

Программная реализация методов коррекции значений α и p

Вне всяких сомнений, при большом числе проверяемых гипотез (сотня, тысяча или десятки тысяч), несмотря на простоту описанных методов, ручной расчет скорректированных значений α и p для решения проблемы множественных сравнений весьма проблематичен. Однако существующие программные средства позволяют упростить, автоматизировать, этот процесс. Один из наиболее простых способов

это осуществить — использовать возможности языка программирования python. Для этого в любой среде программирования языка python необходимо подключить модули statsmodels и pandas (<https://www.statsmodels.org/stable/index.html>, <https://github.com/pandas-dev/pandas/releases/tag/v1.1.0>). На вопросах установки данных модулей останавливаться в данной статье не будем, но их подключение осуществляется путем написания следующих строк кода:

```
import statsmodels.api as statsmodels
import pandas
```

Затем задается список полученных в результате множественных сравнений значений p :

```
p_value = [0.000034, 0.001, 0.010, 0.020,
            0.028, 0.037, 0.043, 0.050, 0.087, 0.128]
```

На следующем этапе осуществляется непосредственная коррекция значений p с использованием заданного метода (в коде — `method = <bonferroni>`) и проверка статистических гипотез в соответствии с заданным значением α (в коде — `alpha = 0.05`):

```
adjusted_p_values = statsmodels.stats.
multipletests(p_value, alpha = 0.05, method =
'bonferroni', is_sorted = False)
```

На заключительном этапе необходимо осуществить вывод результатов на экран с помощью следующей конструкции:

```
print(str(adjusted_p_values))
```

Полный код реализации коррекции значений p с применением описанных методов выглядит следующим образом:

```
import statsmodels.api as statsmodels
import pandas
p_value = [0.000034, 0.001, 0.010, 0.020,
            0.028, 0.037, 0.043, 0.050, 0.087, 0.128]
adjusted_p_values = statsmodels.stats.
```

```
multipletests(p_value, alpha=0.05, method =
'bonferroni', is_sorted = False)
print(str(adjusted_p_values))
```

Для изменения метода коррекции следует изменить значение параметра «method». В примере нашего кода он равен «bonferroni». В таком случае для коррекции будет использоваться поправка Бонферрони. Для применения поправки Сидака (Шидака) следует заменить значение параметра «method» на «sidak», для применения метода Холма — Бонферрони — на «holm», метода Холма — Сидака (Шидака) — на «holm-sidak», метода Бенджамини — Хохберга — на «fdr_bh».

Рассмотрим выводимые результаты при применении различных методов решения проблемы множественных сравнений путем программной реализации на языке python. При применении поправки Бонферрони (method='bonferroni') выводимые результаты выглядят следующим образом:

```
(array([True, True, False, False, False, False,
False, False, False, False]), array([0.00034,
0.010, 0.100, 0.200, 0.280, 0.370, 0.430,
0.500, 0.870, 1.000]), 0.005116196891823743,
0.005)
```

Как видно из приведенного текста, результаты представляются в виде двух списков и двух значений. Первый список включает в себя информацию об отклонении нулевых гипотез при заданном значении α (в коде — alpha = 0.05): True означает, что нулевая гипотеза отклоняется, а False — принимается.

Второй список включает в себя скорректированные значения p с применением заданного метода (в коде — method = «bonferroni»). Два значения, которые приводятся в конце, — скорректированные значения α поправками Бонферрони и Сидака (Шидака). Они приводятся независимо от того, какой метод коррекции значений p выбран.

При применении поправки Сидака (Шидака) (method = «sidak») выводимые результаты выглядят следующим образом:

```
(array([True, True, False, False, False, False,
False, False, False, False]), array([0.000339,
0.009955, 0.095617, 0.182927, 0.247229,
0.314096, 0.355653, 0.401263, 0.597553,
0.745806]), 0.005116196891823743, 0.005)
```

При применении метода Холма — Бонферрони (method = «holm») выводимые результаты выглядят следующим образом:

```
(array([True, True, False, False, False, False,
False, False, False, False]), array([0.00034,
0.009, 0.080, 0.140, 0.168, 0.185, 0.185,
0.185, 0.185, 0.185]), 0.005116196891823743,
0.005)
```

При применении метода Холма — Сидака (Шидака) (method = «holm-sidak»):

```
(array([True, True, False, False, False, False,
False, False, False, False]), array([0.00033995,
0.00896408, 0.07725531, 0.13187447,
0.15666992, 0.17180723, 0.17180723,
```

```
0.17180723, 0.17180723, 0.17180723]),
0.005116196891823743, 0.005)
```

И в заключение приведем результаты решения проблемы множественных сравнений с применением метода Бенджамини — Хохберга (method = «fdr_bh»):

```
(array([True, True, True, True, False, False,
False, False, False, False]), array([0.00034,
0.005, 0.03333333, 0.05, 0.056, 0.06142857,
0.06142857, 0.0625, 0.09666667, 0.128]),
0.005116196891823743, 0.005)
```

Как видно из представленных результатов программной реализации описанных в статье методов, приводимые скорректированные значения p и число отклоненных нулевых гипотез соответствуют полученным ручным применением данных методов.

Таким образом, рассмотренная нами проблема множественных сравнений может быть решена различными способами на разных этапах научного исследования. Учитывая широкую распространенность проблемы и серьезность последствий, связанных с обнаружением не существующих в реальности различий и связей в результате инфляции ошибки первого типа, сама проблема, равно как и способы её решения, должны рассматриваться при подготовке аспирантов и докторантов. Использование представленных путей решения проблемы позволит повысить уровень качества расчетов и представления результатов, снизить число найденных случайным образом различий и связей и, в конечном итоге, повысить уровень исследований и публикаций, а также уменьшить количество решений, принятых на основании ошибочных выводов.

Авторство

Наркевич А. Н. внес существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретацию данных, подготовил первый вариант статьи, окончательно утвердил присланную в редакцию рукопись; Виноградов К. А. внес существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретацию данных, существенно переработал первый вариант статьи, на предмет важного интеллектуального содержания, окончательно утвердил присланную в редакцию рукопись; Гржибовский А. М. внес существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретацию данных, существенно переработал первый вариант статьи на предмет важного интеллектуального содержания, окончательно утвердил присланную в редакцию рукопись.

Наркевич Артем Николаевич — ORCID 0000-0002-1489-5058; SPIN: 9030-1493

Виноградов Константин Анатольевич — ORCID 0000-0001-6224-5618; SPIN: 6924-0110

Гржибовский Андрей Мечиславович — ORCID 0000-0002-5464-0498; SPIN 5118-0081

Список литературы / References

1. Буненков Н. С., Буненкова Г. Ф., Комков В. В., Грищенко О. А., Немков А. С. SAS Enterprise Guide 6.1 для врачей: сравнение групп // Медицинский академический журнал. 2019. Т. 19, № 4. С. 33–40. DOI: 10/17816/MAJ17736

- Bunenkov N. S., Bunenkova G. F., Komok V. V., Grinenko O. A., Nemkov A. S. SAS Enterprise Guide 6.1 for doctors: comparison of groups. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal* [Medical academic journal]. 2019, 19 (4), pp. 33-40. DOI: 10/17816/MAJ17736 [In Russian]
2. Гржибовский А. М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных // Экология человека. 2008. № 3. С. 50–58.
- Grijbovski A. M. Analysis of three or more independent groups of quantitative data. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2008, 3, pp. 50-58. [In Russian]
3. Гржибовский А. М. Сравнение трех и более независимых групп с использованием непараметрического критерия Краскела – Уоллиса в программе Stata // Экология человека. 2014. № 6. С. 55–58.
- Grijbovski A. M. Comparison of three or more independent groups using the nonparametric criterion Kruskal - Wallis in Stata software. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2014, 6, pp. 55-58. [In Russian]
4. Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Сравнение количественных данных трех и более независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии // Наука и Здравоохранение. 2016. № 4. С. 5–37.
- Grijbovski A. M., Ivanov S. V., Gorbatova M. A. Comparison of quantitative data of three or more independent samples using software Statistica and SPSS: parametric and nonparametric criteria. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science and Health]. 2016, 4, pp. 5-37. [In Russian]
5. Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Сравнение количественных данных трех и более парных выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии // Наука и Здравоохранение. 2016. № 5. С. 5–29.
- Grijbovski A. M., Ivanov S. V., Gorbatova M. A. Comparison of quantitative data of three or more paired samples using software Statistica and SPSS: parametric and nonparametric criteria. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science and Health]. 2016, 5, pp. 5-29. [In Russian]
6. Наркевич А. Н., Виноградов К. А. Настольная книга автора медицинской диссертации: пособие. М.: Инфра-М, 2019. 454 с.
- Narkevich A. N., Vinogradov K. A. *Nastol'naya kniga avtora meditsinskoy dissertatsii: posobie* [A reference book of the author of a medical dissertation: manual]. Moscow, Infra-M Publ., 2019, 454 p.
7. Benjamini Y., Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society: series B (Methodological)*. 1995, 57 (1), pp. 289-300. DOI: 10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x
8. Bonferroni C. E., Teoria statistica delle classi e calcolo delle probabilità. *Pubblicazioni del R Istituto Superiore di Scienze Economiche e Commerciali di Firenze*. 1936, 62 p.
9. Che R., Jack J. R., Motsinger-Reif A. A., Brown C. C. An adaptive permutation approach for genome-wide association study: evaluation and recommendations for use. *BioData Mining*. 2014, 7, pp. 9. DOI: 10.1186/1756-0381-7-9
10. Dunnett C. W. A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. *Journal of the American Statistical Association*. 1955, 50, pp. 1096-1121. DOI: 10.1080/01621459.1955.10501294
11. Foulkes A. C., Watson D. S., Griffiths C. E. M., Warren R. B., Huber W., Barnes M. R. Research Techniques Made Simple: Bioinformatics for Genome-Scale Biology. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017, 137, pp. e163-e168. DOI: 10.1016/j.jid.2017.07.095
12. Gao X., Starmer J., Martin E. R. A multiple testing correction method for genetic association studies using correlated single nucleotide polymorphisms. *Genetic Epidemiology*. 2008, 32 (4), pp. 361-369. DOI: 10.1002/gepi.20310
13. Holland B. S., Copenhaver M. D. Improved Bonferroni-type multiple testing procedures. *Psychological Bulletin*. 1988, 104 (1), pp. 145-149. DOI: 10.1037//0033-2909.104.1.145
14. Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*. 1979, 6 (2), pp. 65-70.
15. Johnson R. C., Nelson G. W., Troyer J. L., Lautenberger J. A., Kessing B. D. Accounting for multiple comparisons in a genome-wide association study (GWAS). *BMC Genomics*. 2010, 11, pp. 724. DOI: 10.1186/1471-2164-11-724
16. Keuls M. The use of the «studentized range» in connection with an analysis of variance. *Euphytica*. 1952, 1 (2), pp. 112-122. DOI: 10.1007/bf01908269
17. Moran M. Arguments for rejecting the sequential Bonferroni in ecological studies. *Oikos*. 2003, 100 (2), pp. 403-405. DOI: 10.1034/j.1600-0706.2003.12010.x
18. Newman D. The distribution of range in samples from a normal population, expressed in terms of an independent estimate of standard deviation. *Biometrika*. 1939, 31 (1), pp. 20-30. DOI: 10.1093/biomet/31.1.2.20
19. Rothman K. J. No Adjustments Are Needed for Multiple Comparisons. *Epidemiology*. 1990, 1 (1), pp. 43-46. DOI: 10.1097/00001648-199001000-00010
20. Seidler J., Vondráček J. Í., Saxl I. The life and work of Zbyněk Šidák (1933-1999). *Applications of Mathematics*. 2000, 45 (5), pp. 321. DOI: 10.1023/A:1022238410461. hdl:10338.dmlcz/134443
21. Shaffer J. P. Multiple Hypothesis Testing. *Annual Review of Psychology*. 1995, 46 (1), pp. 561-584. DOI: 10.1146/annurev.ps.46.020195.003021
22. Šidák Z. K. Rectangular Confidence Regions for the Means of Multivariate Normal Distributions. *Journal of the American Statistical Association*. 1967, 62 (318), pp. 626-633. DOI: 10.1080/01621459.1967.10482935

Контактная информация:

Наркевич Артём Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент, декан медико-психолого-фармацевтического факультета, заведующий кафедрой медицинской кибернетики и информатики, заведующий лабораторией медицинской кибернетики и управления в здравоохранении ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

E-mail: narkevichart@gmail.com