

ISSN 1728-0869 (Print)
ISSN 2949-1444 (Online)

ЭКОЛОГИЯ



ЧЕЛОВЕКА

**EKOLOGIYA CHELOVEKA
(HUMAN ECOLOGY)**

Volume 29, Issue 12, 2022

12
Том 29
2022



УЧРЕДИТЕЛИ:

- ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России;
- ООО «Эко-Вектор»

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

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург, Аптекарский

переулок, д. 3, литера А, помещение 1Н

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: https://eco-vector.com

РЕДАКЦИЯ:

Адрес: 163069, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51.

Тел. +7 (818) 220 6563;

E-mail: he-office@eco-vector.com

ИНДЕКСАЦИЯ:

– SCOPUS

– Google Scholar

– Ulrich's Periodicals directory

– ядро РИНЦ

– Russian Science Citation Index

– Norwegian National Center for Research Data

– реферативный журнал и база данных

ВИНИТИ

– Global Health

– CAB Abstracts

– ProQuest

– InfoBase Index

– EBSCO Publishing (на платформе EBSCOhost)

– КиберЛенинка

Оригинал-макет подготовлен в издательстве

«Эко-Вектор».

Литературный редактор: Н.А. Лебедева

Корректор: Н.А. Лебедева

Верстка: О.В. Устинкова

Перевод: А.А. Богачев

Сдано в набор 20.01.2023.

Подписано в печать 25.01.2023.

Формат 60 × 88%. Печать офсетная.

Заказ Цена свободная.

Печ. л. 10,5. Уч.-изд. л. 9,8. Усл. печ. л. 5,7.

Тираж 300 экз.

Отпечатано в ООО «Типография Экспресс В2В»

191180, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки,

д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1.

Тел.: +7 (812) 646 33 77

ПОДПИСКА:

https://hum-ecol.ru/1728-0869/about/

subscriptions

OPEN ACCESS:

В электронном виде журнал распространяется

бесплатно — в режиме немедленного

открытого доступа.

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

Тел.: +7(495) 308-83-89

E-mail: adv@eco-vector.com

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.

К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: https://hum-ecol.ru

ISSN 1728-0869 (Print)

ISSN 2949-1444 (Online)

ЭКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

Ежемесячный научный рецензируемый журнал

Том 29 • № 12 • 2022

Основным направлением деятельности журнала является публикация результатов научных исследований, посвященных проблемам экологии человека и имеющих как фундаментальное, так и прикладное значение.

Тематика и специализация журнала включает эколого-физиологические основы жизнедеятельности человека, экологию природных и социальных катастроф, воспроизводство населения и демографические процессы, а также вопросы общественного здоровья и социальной политики.

Журнал ориентирован на широкий круг научной общественности, практических врачей, экологов, биологов, социальных работников, работников сферы образования и др.

В журнале публикуются оригинальные статьи, обзоры и краткие сообщения по всем аспектам экологии человека и общественного здоровья.

Профили, по которым журнал включен в «Перечень ВАК»: 03.00.00. Биологические науки, 03.02.00. Общая биология, 03.03.00. Физиология, 14.00.00. Медицинские науки, 14.01.00. Клиническая медицина, 14.02.00. Профилактическая медицина, 05.00.00. Технические науки, 05.26.00. Безопасность деятельности человека.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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 — **В. А. Постоев** (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. 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), 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. Чашин (Санкт-Петербург), В. А. Черешнев (Москва), З. Ши (Катар), К. Ю (Китай), К. Янг (Канада)

16+

Экология человека. 2022. Т. 29, № 12.


ЭКО • ВЕКТОР

FOUNDERS:

- Northern State Medical University;
- Eco-Vector

PUBLISHER:

Eco-Vector

Address: 3 liter A, 1H, Aptekarsky pereulok,
191186, Saint Petersburg Russian FederationE-mail: info@eco-vector.comWEB: <https://eco-vector.com>**EDITORIAL OFFICE:**Address: 51 Troitsky Ave., Arkhangelsk 163000,
RussiaE-mail: he-office@eco-vector.com

Phone: +7 (818) 2206563

PUBLICATION ETHICS

Journal's ethic policies are based on:

- ICMJE
- COPE
- ORE
- CSE
- EASE

OPEN ACCESS:Immediate Open Access is mandatory
for all published articles**INDEXATION:**

- SCOPUS
- Google Scholar
- Ulrich's Periodicals directory
- Russian Science Citation Index
- Norwegian National Center for Research Data
- Global Health
- CAB Abstracts
- ProQuest
- InfoBase Index

TYPESET:

completed in Eco-Vector

Copyeditor: N.A. Lebedeva

Proofreader: N.A. Lebedeva

Layout editor: O.V. Ustinkova

Translator: A.A. Bogachev

SUBSCRIPTION:[https://hum-ecol.ru/1728-0869/about/
subscriptions](https://hum-ecol.ru/1728-0869/about/subscriptions)**ADVERTISEMENT DEPARTMENT:**

Phone: +7 (495) 308 83 89

E-mail: adv@eco-vector.com

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://hum-ecol.ru>.

ISSN 1728-0869 (Print)

ISSN 2949-1444 (Online)

EKOLOGIYA

C H E L O V E K A (HUMAN ECOLOGY)

Monthly peer-reviewed journal

Volume 29 • Issue 12 • 2022

Human Ecology is a peer-reviewed Russian journal with the main focus on research and practice in the fields of human ecology and public health.

The journal publishes original articles, review papers and materials on research methodology.

The primary audience of the journal includes health professionals, environmental specialists, biomedical researchers and post-graduate students.

Although we welcome papers from all over the world special attention is given to manuscripts on Arctic health research.

The mission of the journal is to publish quality-assured research in all fields related to human ecology and to integrate research and researchers from Russian-speaking countries into the international scientific community.

EDITORIAL BOARD:Editor-in-Chief: **A. M. Grjibovski** (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: **V. A. Postoev** (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. 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), 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. Sofronov (Saint Petersburg), V. I. Torshin (Moscow),
T. N. Unguryanu (Arkhangelsk), V. P. Chashchin (Saint Petersburg),
V. A. Chereshevnev (Moscow), Z. Shi (Qatar), C. Yu (China), K. Young (Canada)

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

Ю.А. Алешина, Т.А. Новикова, И.Н. Луцевич, Л.А. Барегамян

Профессиональные факторы риска нарушений здоровья работников производства
молочной продукции (обзор литературы) 821

Ан.В. Панченко, А.А. Азумава, Л.Е. Павлова, Ал.В. Панченко, М.Ф. Тимина

Систематический обзор исследований по ассоциации потребления алкоголя
и длины теломер у людей 831

Оригинальные исследования

О.В. Зубаткина, Л.К. Добродеева, А.В. Самодова, С.Д. Круглов

Оценка метаболической активности и энергетической обеспеченности лимфоцитов
периферической крови 855

Н.Х. Давлетова, Е.А. Тафеева

Распространённость дезадаптивного пищевого поведения среди студентов спортивного вуза 865

Л.М. Фатхутдинова, Г.А. Тимербулатова, Ш.Х. Зарипов, Л.И. Яппарова,

А.В. Абляева, А.А. Савельев, Е.П. Сизова, Р.Р. Залялов

Мелкодисперсные взвешенные вещества в атмосферном воздухе как фактор риска
бронхиальной астмы у взрослых. 875

Н.К. Белишева, А.А. Мартынова, А.В. Коровкина

Физиологический статус девушек репродуктивного возраста в условиях техногенного
воздействия на Кольском Севере 889

CONTENTS

Reviews

<i>Yu.A. Aleshina, T.A. Novikova, I.N. Lutsevich, L.A. Baregamyan</i> Occupational risk factors for health disorders in dairy production (review)	821
<i>An.V. Panchenko, A.A. Agumava, L.E. Pavlova, Al.V. Panchenko, M. Timina</i> Association of alcohol consumption with telomere length in humans: a systematic review	831

Original Study Articles

<i>O.V. Zubatkina, L.K. Dobrodeeva, A.V. Samodova, S.D. Kruglov</i> Assessment of metabolic activity and energy supply of peripheral blood lymphocytes	855
<i>N.Ch. Davletova, E.A. Tafeeva</i> Prevalence of disadaptive eating behavior among sports university students	865
<i>L.M. Fatkhutdinova, G.A. Timerbulatova, Sh.Kh. Zaripov, L.I. Yapparova, A.V. Ablyayeva, A.A. Saveliev, E.P. Sizova, R.R. Zalyalov</i> Particulate matter in the ambient air as a risk factor of bronchial asthma in adults	875
<i>N.K. Belisheva, A.A. Martynova, A.V. Korovkina</i> Physiological status of reproductive age girls under conditions of technogenic impact in the Kola North	889

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109926>

Профессиональные факторы риска нарушений здоровья работников производства молочной продукции (обзор литературы)

Ю.А. Алешина¹, Т.А. Новикова¹, И.Н. Луцевич², Л.А. Барегамян²

¹ Саратовский медицинский научный центр гигиены, Саратов, Российская Федерация;

² Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В условиях современных вызовов и угроз продовольственной безопасности Российской Федерации особое значение приобретает минимизация профессионального риска здоровью работников в производстве пищевой продукции.

В обзоре обобщены данные отечественных и зарубежных публикаций за 2003–2021 гг., найденных в российских и международных системах поиска (eLIBRARY.RU, ПИНЦ, CyberLeninka, Google Scholar, PubMed) и посвящённых изучению профессиональных факторов риска здоровью работников производства молочной продукции. Рассматривали оригинальные статьи — количественные обсервационные исследования — и обзоры по исследуемой проблеме. Проанализировано более 100 источников, из их в работу вошли 35 публикаций, наиболее полно отражающих проблему поиска.

Установлено, что условия труда в производстве молочной продукции характеризуются многофакторностью негативного воздействия на работников. Основными неблагоприятными факторами служат производственный шум, пониженная или повышенная температура воздуха, недостаточное освещение, загрязнение воздуха рабочей зоны вредными химическими веществами и пылью, физические перегрузки. Воздействие вредных условий труда приводит к перенапряжению функциональных систем организма работников, что проявляется снижением работоспособности в динамике рабочей смены и нарушениями здоровья. При периодических медицинских осмотрах у работников выявляются заболевания системы кровообращения, органов дыхания, нервной, костно-мышечной системы и соединительной ткани, болезни уха и сосцевидного отростка, патологии репродуктивной системы.

Результаты обзора свидетельствуют о необходимости дальнейших комплексных исследований количественных показателей факторов риска и закономерностей их влияния на состояние здоровья работников, результаты которых могут явиться основой для разработки обоснованных мер профилактики.

Ключевые слова: работники производства молочной продукции; условия труда; нарушения здоровья.

Как цитировать:

Алешина Ю.А., Новикова Т.А., Луцевич И.Н., Барегамян Л.А. Профессиональные факторы риска нарушений здоровья работников производства молочной продукции (обзор литературы) // Экология человека. 2022. Т. 29, № 12. С. 821–830. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109926>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109926>

Occupational risk factors for health disorders in dairy production (review)

Yuliya A. Aleshina¹, Tamara A. Novikova¹, Igor N. Lutsevich², Lilit A. Baregamyanyan²

¹ Saratov Medical Research Center for Hygiene, Saratov, Russian Federation;

² Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

ABSTRACT

In the context of modern challenges and threats of Russian Federation food security, minimizing the occupational risk to the health of workers in the production of food products becomes more important. A descriptive review of the sources of scientific information contained in Russian and international search systems (eLIBRARY.ru, RSCI, CyberLeninka, Google Scholar, PubMed) from 2003 till 2021 was conducted. The review comprises of original articles on quantitative observational studies including the challenges faced for the study. With more than 100 sources that have been analyzed, the work highlights information from 35 publications that predominantly reflects the search problem.

It has been established that working conditions in the production of dairy products are characterized by a multifactorial negative impact on workers, the main adverse factors are namely, production noise, extreme low or high air temperature, insufficient lighting, air pollution of the working area with harmful chemicals and dust, and physical overload. The impact of harmful working conditions causes an overstrain of the functional systems of the body of workers that is manifested as diminished working capacity in the dynamics of the work shift and health disorders. During periodic medical examinations, workers were diagnosed with diseases of the circulatory system, respiratory organs, nervous, musculoskeletal systems, and connective tissue, diseases of the ear and mastoid process, and pathologies of the reproductive system.

The results of the review indicate the urgency for further comprehensive studies of quantitative indicators of risk factors and patterns of their impact on the health of workers, the results of which can form the basis for the development of reasonable prevention measures.

Keywords: dairy production workers; working conditions; health disorders.

To cite this article:

Aleshina YuA, Novikova TA, Lutsevich IN, Baregamyanyan LA. Occupational risk factors for health disorders in dairy production (review). *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2022;29(12):821–830. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109926>

ВВЕДЕНИЕ

Изучение угрожающих здоровью населения факторов риска, вызывающих и (или) усугубляющих развитие и течение хронических неинфекционных заболеваний, а также научное обоснование мер профилактики их негативного воздействия на индивидуальном и групповом уровне является актуальным и развивающимся направлением профилактической медицины и экологии труда. Особого внимания требует сохранение и укрепление здоровья трудоспособного населения, что определяет качество трудовых ресурсов как важнейшего показателя социально-экономического развития современной России.

По официальным данным Федеральной службы государственной статистики, в 2020 году в Российской Федерации 37,3% трудящихся, занятых в различных видах экономической деятельности, работали во вредных и (или) опасных условиях труда, выступающих триггерами возникновения и развития у них профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний [1, 2]. Нарушения здоровья, связанные с работой, являются причиной временной и постоянной утраты трудоспособности, инвалидности, преждевременной смерти работников в трудоспособном возрасте [3].

Формирование и выполнение научных программ по поддержанию здоровья населения, разработке и внедрению технологий профилактики нарушений здоровья населения — одно из приоритетных направлений развития современной медицинской науки [4], что определяет актуальность изучения профессиональных факторов риска в отраслевом аспекте. Отечественными учёными установлена специфика нарушений здоровья работников, ассоциированных с негативным воздействием условий труда в различных сферах деятельности. Отмечено, что наиболее высокая распространённость заболеваний системы кровообращения выявляется в области здравоохранения и социальных услуг, транспорта, в металлургической промышленности [5]. Заболевания органов дыхания, костно-мышечной системы и соединительной ткани чаще устанавливаются у работников сельского хозяйства, в строительной отрасли [6, 7].

Особую актуальность в настоящее время приобретает профилактика нарушений здоровья работников в производстве пищевой, в том числе молочной, продукции. Сохранение трудовых ресурсов в данной отрасли — одно из условий обеспечения продовольственной безопасности Российской Федерации. Однако факторы профессионального риска в этой социально значимой и развивающейся отрасли пока изучены недостаточно.

Целью исследования стало обобщение данных отечественных и зарубежных публикаций, посвящённых изучению профессиональных факторов риска здоровью работников производства молочной продукции.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Проведён поиск и анализ отечественных и зарубежных публикаций из официальных российских и международных баз данных eLIBRARY.RU, РИНЦ, CyberLeninka, Google Scholar, PubMed, опубликованных с 2003 по 2021 год. Использованы дескрипторы, связанные с гигиеной труда и состоянием здоровья работников промышленного производства молочной продукции. В обзор включены оригинальные статьи — количественные обсервационные исследования — и обзоры по проблеме, ориентированные на разные группы научной общественности. Исключены установочные (программные), редакционные статьи. Проанализировано более 100 литературных источников, из них в настоящий обзор вошли 35 публикаций, наиболее удовлетворяющих теме поиска.

ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ ПРЕДПРИЯТИЙ ПО ПРОМЫШЛЕННОМУ ПРОИЗВОДСТВУ МОЛОЧНОЙ ПРОДУКЦИИ

Современные предприятия по промышленному производству молочной продукции (молокоперерабатывающие заводы и комбинаты) осуществляют комплексную переработку товарного (сырого) молока, обеспечивая население одним из социально значимых и массовых по потреблению продуктов питания. При этом степень износа оборудования на многих предприятиях остаётся достаточно высокой, что наряду с технологическими особенностями производства не позволяет обеспечить необходимого уровня гигиенической безопасности условий труда и создаёт условия для формирования профессиональных рисков здоровью работников [8].

Основное оборудование производства — механизированные и автоматизированные поточные линии, представляющие собой системы взаимосвязанных машин и оборудования, которые выполняют операции в технологической последовательности. Управление, регулировка и контроль работы оборудования осуществляются в механизированном, полуавтоматизированном и автоматизированном режимах, частично дистанционно с компьютеризированных пультов управления. Однако неполная механизация и автоматизация определяют большую долю ручного труда, кроме того, часть оборудования служит источниками производственного шума, теплового излучения, вибрации [9].

Многостадийный непрерывный процесс производства молока состоит из последовательных технологических операций: приёмка, очистка и охлаждение сырого молока; сепарирование, нормализация, гомогенизация и составление смесей; пастеризация и последующее охлаждение; розлив и маркировка; хранение и отгрузка готовой продукции потребителю. Основными профессиональными

группами на различных стадиях производственного процесса являются приёмщики сырья, мойщики приёмного отделения; аппаратчики пастеризации и охлаждения молока цеха пастеризации; операторы автоматов по розливу молочной продукции и загрузчики-выгрузчики пищевой продукции цеха розлива; операторы линий производства пищевой продукции цехов по производству творога, масла, сыра, мороженого; работники склада готовой продукции.

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ФАКТОРЫ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ НА МОЛОКОПЕРЕРАБАТЫВАЮЩИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ

В работах [10–12] показано, что условия труда работников на всех стадиях молокопереработки характеризуются комплексным воздействием факторов производственной среды и трудового процесса различной природы с разной степенью отклонений фактических уровней от действующих гигиенических нормативов и санитарных норм и оцениваются как вредные (классы 3.1–3.4).

Уровень шума

Согласно имеющимся данным [11, 13], наиболее неблагоприятные условия труда формируются на рабочих местах, где оборудование является источником шума (в цехах пастеризации, производства сухого молока, выработки творога), конвекционного и лучистого тепла и водяных испарений (в цехах пастеризации, производства сухого молока, выработки творога, масла), а также в холодильных и морозильных камерах.

По данным Г.Е. Сбитнева [12], в условиях повышенного шума на автоматизированных молокоперерабатывающих производствах занято 38% работников. В работе Н.Г. Кураевой [11] отмечено превышение ПДУ эквивалентных уровней шума (на 2–9 дБА) на рабочих местах на участке пастеризации, на 14 дБА — в производстве сухого обезжиренного молока. И.С. Ракитиной с соавт. [13] установлено превышение уровней шума на 35 дБА (класс 3.4) на линии производства пищевой продукции. Источниками шума, как правило, являются технологические компрессоры, пищевые насосы, технологическое и вентиляционное оборудование, а также оборудование для транспортировки промежуточной и готовой продукции (трубопроводы, транспортёры, электрокары) [12, 14].

Неблагоприятное влияние производственного шума на организм работников может быть в виде специфического воздействия на слуховой аппарат, приводя к нарушению звуковоспринимающего отдела по типу восходящего кохлеарного неврита, клинически проявляющегося в виде двусторонней сенсоневральной тугоухости, а также нарушениями со стороны многих органов и систем и как результат — снижением производительности труда

[15]. Необходимость восприятия дифференцированных сигналов на фоне выраженных шумовых помех обуславливает напряжение слухового анализатора работников, повышая напряжённость трудового процесса. При отдельных технологических процессах шумовое воздействие сопровождается локальной вибрацией, создавая повреждающий синергический эффект их комбинированного воздействия [16].

Микроклиматические условия

Неблагоприятными факторами производственной среды при термической обработке или охлаждении сырья, промежуточных продуктов производства и готовой продукции для работников являются микроклиматические условия. Исследованиями А.Н. Данилова с соавт. [10] зарегистрировано повышение температуры воздуха на рабочих местах цеха пастеризации в тёплый период года до 36,7°C, при этом превышение допустимого уровня тепловой нагрузки среды (ТНС-индекса) составляло 5,2°C, соответствуя вредным условиям труда 4-й степени (класс 3.4). В цехах пастеризации, изготовления творога, на рабочих местах мойщиков автомобильных молочных цистерн и молочных танков кроме неблагоприятных температурных условий отмечалась повышенная влажность воздуха, что было связано с расположением рабочих мест в непосредственной близости от источников тепло- и влаговывделений [8, 11, 13]. Работники склада готовой продукции 30% времени смены трудились в условиях охлаждающего микроклимата на складе глубокой заморозки и на складе молочной продукции при температуре воздуха –24°C и –4,5°C, соответственно. Работники цеха мороженого до 10% времени были заняты в морозильной камере при температуре воздуха от 0 до 8°C [8, 10].

Г.Н. Талиевой с соавт. [14] установлено, что воздействию охлаждающего или нагревающего микроклимата подвержены 68% работников из обследованных ими производственных цехов молокозавода. По данным авторов, неудовлетворительные микроклиматические условия были следствием нарушения герметизации и теплоизоляции технологического оборудования, недостатков в организации рабочих мест, дефектов и неправильной эксплуатации производственного оборудования, несовершенства производственных процессов. Другой важной причиной неблагоприятных микроклиматических условий послужила неудовлетворительная работа вентиляционных установок (отсутствие сбалансированного притока и вытяжки воздуха, несвоевременное проведение ремонтных и наладочных работ). К охлаждению воздуха в производственных помещениях в холодное время года приводило длительное открытие транспортных ворот, а также отсутствие герметизации в отводе сточных вод [12].

Известно, что тепловая нагрузка на рабочем месте ведёт к перегреванию и нарушению температурного гомеостаза, перенапряжению различных функциональных систем организма, различным нарушениям здоровья,

снижению производительности труда. Сочетанное воздействие нагревающего микроклимата и высокой влажности способствует развитию заболеваний органов дыхания, артериальной гипертензии, поражений миокарда, нейроциркуляторной дистонии, заболеваний мочеполовой системы [17]. Хроническое воздействие пониженных температур воздуха при недостаточных защитных свойствах одежды может привести к переохлаждению организма с нарушением энергетического баланса, постепенным понижением температуры тела и развитием заболеваний периферических сосудов, поражений периферических нервов конечностей. Работа в условиях пониженных температур увеличивает риск развития гипертензии, заболеваний органов дыхания, мочеполовой и костно-мышечной систем, периферической нервной системы, болезней репродуктивной системы у женщин [15, 17].

Световая среда

Несовершенство объёмно-планировочных инженерных решений и осветительного оборудования приводит к неудовлетворительным параметрам световой среды. В работах [11, 13] установлено, что на 39% рабочих мест отсутствовало естественное освещение, уровни искусственного освещения были ниже санитарных норм в 4–6 раз, что приводило к общему и зрительному утомлению, повышая опасность производственного травматизма.

Загрязнение зоны дыхания

В отечественной и зарубежной литературе имеются сведения о загрязнении зоны дыхания работников молокоперерабатывающих производств химическими веществами — компонентами моющих и дезинфицирующих средств. Поступление вредных веществ в зону дыхания работников было связано с недостаточной герметизацией приспособлений, коридоров, воздушных каналов воздухоохладителей и локализацией отведения химических веществ при ручной мойке и санитарной обработке оборудования [14].

В воздух помещений также может проникать оксидифенолят натрия, используемый для борьбы с плесенью в холодильных камерах [18]. По имеющимся в литературе данным, указанные вещества обнаруживали в количестве ниже предельно допустимой концентрации (ПДК), исключение составляла щёлочь, концентрации которой превышали ПДК в 2 раза. В компрессорных цехах в воздухе обнаруживали аммиак, содержание которого в зоне дыхания работников колебалось от 10 до 25 мг/м³ (ПДК=20 мг/м³), что было обусловлено конструктивными и эксплуатационными недостатками технологического оборудования [12].

Использование в качестве сырья сухого молока (основными составляющими его пыли являются белковые фракции: лактальбумин, казеин, иммуноглобулины, различные ферменты, используемые при закваске молока,

часть из которых может выступать в качестве аллергенов [18]), обуславливало присутствие в воздухе рабочей зоны участка восстановления молока аэрозолей молочных смесей и микроорганизмов. Среднесменное содержание пыли сухого молока в производстве восстановленного молока (по данным отечественных авторов [13]) не превышало ПДК. В производстве сухого молока превышение составляло от 3,10 до 6,67 раза (классы 3.3–3.3) [11].

Общая микробная обсеменённость воздуха рабочей зоны молокоперерабатывающих производств варьировала от $3,76 \times 10^3$ до $3,06 \times 10^4$ кл./м³ (ПДК — 5×10^4 кл./м³) [9, 11, 13]. На отечественных предприятиях в зоне дыхания работников обнаруживались *Streptococcus thermophilus* и *Lactobacillus acidophilus* в концентрации $5,4 \times 10^5$ кл./м³, плесени, грибы рода *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium*, *Mucor*, *Penicillium* — до $2,4 \times 10^5$ кл./м³. В зарубежной литературе имеются сведения о наличии в воздухе и на рабочих поверхностях в производственных помещениях преимущественно сапрофитных микроорганизмов (дрожжеподобных и плесневых грибов, бактерий), грибов рода *Candida* [19]. Микотоксины, производимые грибами рода *Candida*, способны вызывать бронхиальную астму, аллергический ринит и оказывать канцерогенное, мутагенное, тератогенное действие, нарушать иммунные реакции в организме человека. Слизистая оболочка верхних дыхательных путей и кожа работников являются первым барьером и самым частым местом колонизации для микотической инфекции [20].

Физические и нервно-эмоциональные нагрузки

Неритмичность производства продукции, недостаточная автоматизация технологических операций, эргономические недостатки в организации рабочих мест приводят к нерациональной организации трудового процесса. Наиболее неблагоприятный и тяжёлый труд (общая оценка — класс 3.3) отмечается у работников склада готовой продукции (загрузчики-выгрузчики, кладовщики-наборщики, грузчики), выполняющих основной процесс отгрузки продукции со склада в условиях пониженных температур при отсутствии естественного освещения. Тяжесть труда работников характеризуется физическими динамическими и статическими нагрузками с подъёмом и перемещением грузов массой 9–20 кг, статической нагрузкой с участием мышц корпуса и ног, превышающей допустимое значение, периодическим нахождением в вынужденной рабочей позе более 25% времени смены и наклонами корпуса 300 раз за смену и выше [11, 21].

Физические перегрузки могут приводить к перенапряжению периферической нервной системы и опорно-двигательного аппарата работников, способствуя развитию патологий позвоночника и суставов, нарушению кровообращения в органах малого таза, что приводит к воспалительным заболеваниям внутренних женских половых органов, нарушению репродуктивной функции [15, 22].

В процессе производства работники молокоперерабатывающих производств испытывают значительное эмоциональное напряжение, связанное с повышенной ответственностью за качество работ и продукцию [9, 11, 13]. Сенсорные нагрузки на работников основных профессий формируются в результате длительного сосредоточенного наблюдения и нагрузки на слуховой анализатор при производственной необходимости восприятия речи или дифференцированных сигналов на фоне шумовых помех. Кроме того, для основных профессиональных групп производства характерен 12-часовой режим труда с работой в ночную смену при отсутствии регламентированных перерывов [10, 12, 13].

ВЛИЯНИЕ ВРЕДНЫХ УСЛОВИЙ ТРУДА НА МОЛОКОПЕРЕРАБАТЫВАЮЩИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ НА РАЗЛИЧНЫЕ ОРГАНЫ И СИСТЕМЫ

Сочетанное воздействие производственных факторов различной природы — химических токсикантов, пыли растительного происхождения, неблагоприятных микроклиматических условий, шума, физических перегрузок оказывает аддитивное и потенцированное действие, приводящее к срыву приспособительных реакций организма и формированию у работников нарушений деятельности различных органов и систем [23].

К развитию стойких функциональных нарушений и хронического утомления способны привести стрессорные нервно-эмоциональные нагрузки [21]. Стресс на рабочем месте может способствовать развитию гипертензии и, как следствие, заболеваний систем кровообращения, пищеварения, костно-мышечной системы. Имеются сведения об отрицательном его влиянии на иммунный статус, что отражается на общей резистентности организма к воздействию различных факторов, в том числе производственной среды [24].

В анализируемых литературных источниках имеются сведения, что воздействие вредных факторов производственной среды в молокоперерабатывающем производстве приводит к напряжению функциональных систем организма работников, проявляясь в утомлении и снижении работоспособности в процессе трудового дня. Так, А.М. Василовским и соавт. [9] при анонимном анкетировании работников молокоперерабатывающих предприятий Центральной Сибири установлено, что к концу смены у них наступало утомление, проявляющееся в общей усталости (96%), боли в ногах (87%) и спине (57%), возникало желание прекратить работу (68% опрошенных).

Н.Г. Кураевой [11] при изучении влияния эргономических характеристик рабочих мест на состояние здоровья работниц установлено, что при чрезмерных осевых и ротационных нагрузках на плечевой пояс и область поясницы у работниц выявлялись жалобы на боли в конечностях (50–95%) и в позвоночнике (45–95% опрошенных).

А.П. Михайлуц, Г.Е. Сбитнев [25], исследуя функциональное состояние организма работниц молокоперерабатывающих предприятий в динамике рабочей смены, выявили статистически значимые изменения показателей, свидетельствующие о снижении умственной и мышечной работоспособности и развитии гипоксии. Авторами зарегистрировано снижение значений показателей внимания на 9,9–17,6%, силы и выносливости мышц кистей рук на 10,9–13,5% и 19,2–29,3% соответственно, времени задержки дыхания на выдохе на 14,2–22,1%, времени статической балансировки на 37,1–43,6%. Наиболее выраженные функциональные сдвиги установлены в ночные смены.

Н.Г. Кураевой и соавт. [26] обнаружено, что у работниц к концу смены наблюдается снижение индекса централизации сердечного ритма в 1,9 раза, что указывает на уменьшение адаптационного потенциала организма. Аналогичные данные были получены И.С. Ракитиной с соавт. [27], выявившими к концу работы двукратное уменьшение общей мощности сердечного спектра, что могло быть связано со снижением автономного контура регуляции сердечного ритма. Напряжение функционального состояния организма работников к концу смены подтверждалось статистически значимым (в 1,5 раза) снижением индекса централизации сердечного ритма за счёт увеличения влияния очень медленных волн, имеющих связь с психоэмоциональным напряжением. Авторами показано, что снижение адаптационных резервов организма под воздействием комплекса производственных факторов может приводить к срыву адаптационных механизмов, сказываясь на повышении уровня заболеваемости с временной утратой трудоспособности по числу случаев, дням нетрудоспособности и длительности заболеваний, а также на росте случаев хронических общесоматических профессионально-обусловленных заболеваний [7, 27].

И.С. Ракитиной [28] установлено, что 74% работниц обследуемого молочного комбината были подвержены «высокому» профессиональному риску для здоровья, подтверждённому корреляционной связью очень высокой и средней степени заболеваний костно-мышечной системы, соединительной ткани и органов дыхания с воздействием вредных условий труда. В структуре хронической заболеваемости высока доля болезней системы кровообращения и органов пищеварения. По данным авторов работ [8, 9, 13], ведущими патологиями являлись болезни органов дыхания, мочеполовой, нервной систем и системы кровообращения, нейросенсорная тугоухость. Среди заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани выявлялись дорсопатия пояснично-крестцового отдела позвоночника, плечелопаточный периартрит, артрозы и периартрозы суставов кистей рук и других локализаций, болезни мягких тканей [10, 28].

Результаты исследований отечественных авторов согласуются с зарубежными данными. В работах Н. Ehsanollah [29] и D.I. Doupbrate с соавт. [30] показано, что работники, занятые транспортировкой молочной

продукции, вынуждены находиться в течение смены в рабочих позах, вредных для опорно-двигательного аппарата. Большую распространённость среди них имели заболевания плечевого пояса, коленного сустава, запястья, отмечались боли в пояснице. Риск скелетно-мышечных нарушений в шейно-плечевой области, плечах, запястьях и нижней части спины также был связан с работой в охлаждающей среде и с локальным охлаждением рук [31].

Болезни органов дыхания у работников молочной промышленности представлены респираторными заболеваниями. Систематический обзор респираторного здоровья, проведённый S.J. Reynolds с соавт. [32], показал распространение среди работников обструктивных изменений дыхательных путей — бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни лёгких, гиперсенситивного пневмонита, хронического бронхита. С помощью спирометрии у работников традиционных и современных молочных предприятий установлено, что распространённость хронической обструктивной болезни лёгких среди 575 мужчин, принимавших участие в обследовании, составила $12,0 \pm 2,7\%$ [33]. Респираторным заболеваниям наиболее подвержены работники холодильных и морозильных камер, у которых при оценке термофизических реакций организма отмечалось периферическое похолодание, особенно пальцев и кистей рук [34].

При оценке воздействия на здоровье работников молочных заводов смеси молочнокислых бактерий, использующихся в качестве пробиотических агентов, а также углекислого газа и пыли сухого молока B. Zeilfelder с соавт. [35] выявлены симптомы раздражения и IgG-сенсibilизация к молочнокислым бактериям.

Среди заболеваний системы кровообращения ведущими патологиями у работников молокоперерабатывающих предприятий названы артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, варикозная болезнь вен нижних конечностей [26, 27]. Болезни нервной системы представлены расстройством вегетативной (автономной) нервной системы. В основном они характерны для работников, профессиональная деятельность которых связана с эмоциональным напряжением, — мастеров производства, операторов розлива молочной продукции [8]. Частота патологий заболеваний нервной системы возростала с увеличением профессионального стажа [13, 26].

Гинекологическая патология была представлена хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки, доброкачественными новообразованиями. Характерны нарушения репродуктивной функции — самопроизвольное прерывание беременности, срочные и преждевременные роды [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный обзор позволяет заключить, что условия труда работников производства молочной продукции

являются неблагоприятными по уровню шума, микроклимату в цехах и на складах, содержанию вредных химических веществ и пыли в зоне дыхания работников, параметрам световой среды на рабочих местах, тяжести и напряжённости трудового процесса.

Сочетанное воздействие производственных факторов различной природы, присущих условиям труда в производстве молочной продукции, оказывает аддитивное и потенцированное действие на организм работников, приводя к срыву приспособительных реакций и формированию нарушений в деятельности различных органов и систем, развитию общесоматических заболеваний. Наиболее распространены болезни системы кровообращения, органов дыхания, нервной, костно-мышечной системы и соединительной ткани, болезни уха и сосцевидного отростка, патологии репродуктивной системы.

В настоящее время малоизученными остаются причинно-следственные связи нарушений здоровья работников с воздействием факторов рабочей среды и трудового процесса, не проводилась оценка вклада последних в формирование заболеваний, связанных с работой.

Результаты работы убедительно свидетельствуют о необходимости дальнейших комплексных клинико-лабораторных и эпидемиологических исследований для оценки профессионального риска для здоровья с последующим обоснованием и разработкой индивидуальных и групповых программ профилактики возникновения и развития у работников производства молочной продукции заболеваний, ассоциированных с негативным воздействием факторов условий труда.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Вклад авторов: Ю.А. Алешина — получение, анализ и интерпретация данных, подготовка первого варианта статьи; Т.А. Новикова — концепция и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация его результатов; И.Н. Луцевич — окончательное утверждение текста присланной в редакцию статьи; Л.А. Барегамян — получение, анализ и интерпретация данных. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution: Yu.A. Aleshina — obtaining, analyzing and interpreting data, preparing the draft version of the article; T.A. Novikova — the concept and design of the review, obtaining, analyzing and interpreting observed data; I.N. Lutsevich — final approval of the article; L.A. Baregamyanyan — obtaining, analyzing and interpreting data. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding sources. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральная служба государственной статистики. Состояние условий труда работников по отдельным видам экономической деятельности по Российской Федерации. Дата обращения: 13.07.2022. Доступ по ссылке: https://rosstat.gov.ru/working_conditions?print=1
2. Вадулина Н.В. Галлямов М.А., Девятова С.М. Профессиональная заболеваемость в России: проблемы и решения // Безопасность техногенных и природных систем. 2020. № 3. С. 7–15. doi: 10.23947/2541-9129-2020-3-7-15
3. World Health Organization. Good practice in occupational health services: a contribution to workplace health [Internet]. Copenhagen : WHO Regional Office for Europe, 2002. Дата обращения: 22.01.2022. Доступ по ссылке: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/107448/E77650.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
4. Распоряжение Правительства РФ от 28.12.2012 N 2580-р «Об утверждении Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_140249/ Дата обращения: 13.07.2022.
5. Бухтияров И.В., Денисов Э.И., Лагутина Г.Н., и др. Критерии и алгоритмы установления связи нарушений здоровья с работой // Медицина труда и промышленная экология. 2018. № 8. С. 4–12. doi: 10.31089/1026-9428-2018-8-4-12
6. Попова А.Ю. Проблемы и тенденции профессиональной заболеваемости работников сельского хозяйства Российской Федерации // Здоровье населения и среда обитания — ЗНисО. 2016. № 9. С. 4–9.
7. Сазонова А.М. Интегральная оценка условий труда при строительно-монтажных работах в подземных сооружениях // Безопасность жизнедеятельности. 2017. № 3. С. 8–11.
8. Ляпкало А.А., Ракитина И.С., Чудинин Н.В. Сравнительная оценка профессиональных рисков у работников молочных комбинатов с разным уровнем автоматизации производства // Прикладные информационные аспекты медицины. 2018. Т. 21, № 3. С. 73–80.
9. Василовский А.М., Михайлуц А.П., Сбитнев Г.Е. Комплексная гигиеническая оценка молокоперерабатывающих предприятий Центральной Сибири // Сибирское медицинское обозрение. 2012. № 4. С. 53–56.
10. Данилов А.Н., Новикова Т.А., Алешина Ю.А. Гигиенические особенности условий труда на предприятиях по переработке молока и их влияние на здоровье работников // Медицина труда и промышленная экология. 2019. Т. 59, № 9. С. 611. doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-611-612
11. Кураева Н.Г. Гигиенические и эргономические особенности труда работников молокоперерабатывающих предприятий // Медицина труда и промышленная экология. 2003. № 11. С. 16.
12. Сбитнев Г.Е. Гигиеническая оценка технологических, строительно-планировочных и санитарно-технических решений на автоматизированном молокоперерабатывающем предприятии. В кн.: Проблемы медицины и биологии: материалы межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием / под ред. В.И. Подолужного, Д.Ю. Кувшинова; 14–15 апреля 2011 г.; Кемерово. Кемерово : Кемеровская государственная медицинская академия, 2011. С. 158.
13. Ракитина И.С., Ляпкало А.А., Чудинин Н.В. Условия труда и состояние здоровья работниц молочных комбинатов в различных климатических зонах // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 4. С. 351–355. doi: 10.18821/0016-9900-2016-95-4-351-355
14. Талиева Г.Н., Исакова Б.И., Горшкова И.В., и др. Гигиеническая характеристика производственной среды предприятия ТОО «Карагандинский молокозавод» // Медицина и экология. 2010. № 2. С. 54–56.
15. Профессиональная патология: национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. 784 с.
16. Golmohammadi R., Darvishi E. The combined effects of occupational exposure to noise and other risk factors — a systematic review // Noise Health. 2019. Vol. 21, N 101. P. 125–141. doi: 10.4103/nah.NAH_4_18
17. Flouris A.D., Dinas P.C., Ioannou L.G., et al. Workers' health and productivity under occupational heat strain: a systematic review and meta-analysis // Lancet Planet Health. 2018. Vol. 2, N 12. P. e521–e531. doi: 10.1016/S2542-5196(18)30237-7
18. Баранов С.А., Сычик С.И., Шевляков В.В., и др. Экспериментальное выявление сенсибилизирующей способности и аллергенной опасности сывороточных белков, выделенных из пыли сухого обезжиренного коровьего молока // Здоровье и окружающая среда. 2020. № 30. С. 175–182.
19. Stobnicka-Kupiec A., Gołofit-Szymczak M., Górny R. Microbial contamination level and microbial diversity of occupational environment in commercial and traditional dairy plants // Ann Agric Environ Med. 2019. Vol. 26, N 4. P. 555–565. doi: 10.26444/aaem/112381
20. Edwards J.P., Kuhn-Sherlock B. Opportunities for improving the safety of dairy parlor workers // J Dairy Sci. 2021. Vol. 104, N 1. P. 419–430. doi: 10.3168/jds.2020-18954
21. Ракитина И.С., Ляпкало А.А. Гигиеническая характеристика трудового процесса работников молокоперерабатывающих предприятий // Российский медико-биологический вестник имени И.П. Павлова. 2014. Т. 22, № 2. С. 84–90. doi: 10.17816/PAVLOVJ2014284-90
22. Фесенко М.А., Сивочалова О.В., Федорова Е.В. Профессиональная обусловленность заболеваний репродуктивной системы у работниц, занятых во вредных условиях труда // Анализ риска здоровью. 2017. № 3. С. 92–100. doi: 10.21668/health.risk/2017.3.11
23. Заболотских В.В., Васильев А.В., Терещенко Ю.П. Синергетические эффекты при одновременном воздействии физических и химических факторов // Известия Самарского на-

- учного центра Российской академии наук. 2016. Т. 18, № 5. С. 290–295.
24. Mohajan H. The occupational stress and risk of it among the employees // *International Journal of Mainstream Social Science*. 2012. Vol. 2, N 2. P. 17–34.
25. Михайлуц А.П., Сбитнев Г.Е. Гигиеническая оценка условий труда и образа жизни работников современных молокоперерабатывающих производств // *Медицина в Кузбассе*. 2012. Т. 11, № 3. С. 18–22.
26. Кураева Н.Г., Спирин В.Ф., Фомина Л.Э. Состояние здоровья работников в молокоперерабатывающем производстве // *Медицина труда и промышленная экология*. 2006. № 1. С. 38–40.
27. Ракитина И.С., Ляпкало А.А., Чудинин Н.В. Функциональные изменения в организме работников молочных комбинатов // *Профилактическая и клиническая медицина*. 2015. № 1. С. 30–35.
28. Ракитина И.С. Состояние здоровья работников молочных комбинатов и его прогностическая оценка // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2015. Т. 23, № 1. С. 67–71.
29. Ehsanollah H. Musculoskeletal disorders and ergonomics of workers involved with analyzing the situation manually carrying goods in the dairy industry // *Health System research*. 2011. N 6. P. 649–657.
30. Doupbrate D.I., Nonnenmann M.W., Rosecrance J.C. Ergonomics in industrialized dairy operations // *J Agromedicine*. 2009. Vol. 14, N 4. P. 406–412. doi: 10.1080/10599240903260444
31. Sormunen E., Remes J., Hassi J., et al. Factors associated with self-estimated work ability and musculoskeletal symptoms among male and female workers in cooled food-processing facilities // *Ind Health*. 2009. Vol. 47, N 3. С. 271–282. doi: 10.2486/indhealth.47.271
32. Reynolds S.J., Nonnenmann M.W., Basinas I., et al. Systematic review of respiratory health among dairy workers // *J Agromedicine*. 2013. Vol. 18, N 3. P. 219–243. doi: 10.1080/1059924X.2013.797374
33. Morescaux A., Degano B., Soumagne T., et al. Impact of farm modernity on the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in dairy farmers // *Occup Environ Med*. 2016. Vol. 73, N 2. P. 127–133. doi: 10.1136/oemed-2014-102697
34. Raimundo A.M., Oliveira A.V., Gaspar A.R., Quintela D.A. Thermal conditions in freezing chambers and prediction of the thermophysiological responses of workers // *Int J Biometeorol*. 2015. Vol. 59, N 11. P. 1623–1632. doi: 10.1007/s00484-015-0969-y
35. Zeilfelder B., Chouanière D., Reboux G., et al. Health effects of occupational exposure in a dairy food industry, with a specific assessment of exposure to airborne lactic acid bacteria // *J Occup Environ Med*. 2012. Vol. 54, N 8. P. 969–973. doi: 10.1097/JOM.0b013e318253358f

REFERENCES

1. Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki. *Sostojanie uslovij truda rabotnikov po otdel'nyim vidam jekonomicheskoy dejatel'nosti po Rossijskoj Federacii* [Internet]. [cited 2022 Jul 13]. Available from: https://rosstat.gov.ru/working_conditions?print=1 (In Russ).
2. Vadulina NV, Gallyamov MA, Devyatova SM. Occupational morbidity in Russia: problems and solutions. *Safety of Technogenic and Natural Systems*. 2020;(3):7–15. (In Russ). doi: 10.23947/2541-9129-2020-3-7-15
3. World Health Organization. *Good practice in occupational health services: a contribution to workplace health* [Internet]. Copenhagen : WHO Regional Office for Europe, 2002. [cited 22.01.2022]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/107448/E77650.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
4. Decree of the Government of the Russian Federation of December 28, 2012 No. 2580-p "Ob utverzhdenii Strategii razvitiya medicinskoj nauki v Rossijskoj Federacii na period do 2025 goda". Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_140249/ (In Russ).
5. Bukhtiyarov IV, Denisov EI, Lagutina GN, et al. Criteria and algorithms for establishing the relationship of health disorders with work. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2018;(8):4–12. (In Russ). doi: 10.31089/1026-9428-2018-8-4-12
6. Popova AYU. Issues and trends in occupational morbidity of agricultural workers of the Russian Federation. *Public Health and Life Environment — PH&LE*. 2016;9:4–9. (In Russ).
7. Sazonova AM. Integrated assessment of working conditions in the construction and installation works in underground structures. *Bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti*. 2017;(3):8–11. (In Russ).
8. Lyapkalo AA, Rakitina IS, Chudinin NV. Comparative evaluation of professional risks in workers of dairy combines with different level of automation of production. *Applied and it Research in Medicine*. 2018;21(3):73–80. (In Russ).
9. Vasilovskiy AM, Mikhayluts AP, Sbitnev GE. Comprehensive hygienic assessment of milk processing enterprises in Central Siberia. *Siberian Medical Review*. 2012;4:53–56. (In Russ).
10. Danilov AN, Novikova TA, Aleshina YuA. Hygienic features of working conditions at milk processing plants and their impact on the health of workers. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019;59(9):611. (In Russ). doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-611-612
11. Kuraeva NG. Hygienic and ergonomic features of the work of workers of milk processing enterprises. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2003;(11):16. (In Russ).
12. Sbitnev GE. Gigenicheskaja ocenka tehnologicheskikh, stroitel'no-planirovochnykh i sanitarno-tehnicheskikh reshenij na avtomatizirovannom molokopererabatyvajushhem predpriyatii. In: Podoluzhnyj VI, Kuvshinov DJu, editors. *Problemy mediciny i biologii: materialy mezhhregional'noj nauchno-prakticheskoy konferencii molodyh uchenykh i studentov s mezhdunarodnym uchastiem*; 2011 Apr 14–15; Kemerovo. Kemerovo: Kemerovskaja gosudarstvennaja medicinskaja akademija; 2011. P. 158. (In Russ).
13. Rakitina IS, Ljapkalo AA, Chudinin NV. Working conditions and health status of dairy workers in various climatic zones. *Hygiene and Sanitation, Russian Journal*. 2016;95(4):351–355. (In Russ). doi: 10.18821/0016-9900-2016-95-4-351-355
14. Talieva GN, Iskakova BI, Gorshkova IV, et al. Hygienic characteristics of the production environment of the LLP enterprise «Kara-

- gandinskij dairy plant». *Medicine and Ecology*. 2010;(2):54–56. (In Russ).
15. Izmerov NF, editor. *Professional'naja patologija: nacional'noe rukovodstvo*. Moscow: GJeOTAR-Media; 2011. 784 p. (In Russ).
 16. Golmohammadi R, Darvishi E. The combined effects of occupational exposure to noise and other risk factors — a systematic review. *Noise Health*. 2019;21(101):125–141. doi: 10.4103/nah.NAH_4_18
 17. Flouris AD, Dinas PC, Ioannou LG, et al. Workers' health and productivity under occupational heat strain: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Planet Health*. 2018;2(12):e521–e531. doi: 10.1016/S2542-5196(18)30237-7
 18. Baranov SA, Sychyk SI, Shevlyakov VV, et al. Experimental detection of sensitizing ability and allergenic hazard of whey proteins selected from the dry defatted cow milk dust. *Zdorov'e i okruzhajushhaja sreda*. 2020;(30):175–182. (In Russ).
 19. Stobnicka-Kupiec A, Gołofit-Szymczak M, Górny R. Microbial contamination level and microbial diversity of occupational environment in commercial and traditional dairy plants. *Ann Agric Environ Med*. 2019;26(4):555–565. doi: 10.26444/aaem/112381
 20. Edwards JP, Kuhn-Sherlock B. Opportunities for improving the safety of dairy parlor workers. *J Dairy Sci*. 2021;104(1):419–430. doi: 10.3168/jds.2020-18954
 21. Rakitina IS, Lyapkalo AA. Hygienic characteristics of the labour process, workers of milk-processing enterprises. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2014;22(2):84–90. (In Russ). doi: 10.17816/PAVLOVJ2014284-90
 22. Fesenko MA, Sivochalova OV, Fedorova EV. Occupational reproductive system diseases in female workers employed at workplaces with harmful working conditions. *Health Risk Analysis*. 2017;(3):92–100. (In Russ). doi: 10.21668/health.risk/2017.3.11
 23. Zabolotskikh VV, Vasilyev AV, Tereshchenko JuP. Synergetic effects during combined impact of physical and chemical factors. *Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2016;18(5):290–295. (In Russ).
 24. Mohajan H. The occupational stress and risk of it among the employees. *International Journal of Mainstream Social Science*. 2012;2(2):17–34.
 25. Mihajluc AP, Sbitnev GE. Hygienic evaluation of working conditions and life-style of workers in modern milk processing industries. *Medicine in Kuzbass*. 2012;11(3):18–22. (In Russ).
 26. Kurayeva NG, Spirin VF, Fomina LE. Health state of FE male workers in dairy processing industry. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2006;(1):38–40. (In Russ).
 27. Rakitina IS, Lyapkalo AA, Chudinin NV. Functional changes in the body workers dairy plants. *Preventive and Clinical Medicine*. 2015;1:30–35. (In Russ).
 28. Rakitina IS. State of health of workers of dairy combines and its predictive assessment. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2015;(1):67–71. (In Russ).
 29. Ehsanollah H. Musculoskeletal disorders and ergonomics of workers involved with analyzing the situation manually carrying goods in the dairy industry. *Health System Research*. 2011;6:649–657.
 30. Doupbrate DI, Nonnenmann MW, Rosecrance JC. Ergonomics in industrialized dairy operations. *J Agromedicine*. 2009;14(4):406–412. doi: 10.1080/10599240903260444
 31. Sormunen E, Remes J, Hassi J, et al. Factors associated with self-estimated work ability and musculoskeletal symptoms among male and female workers in cooled food-processing facilities. *Ind Health*. 2009;47(3):271–282. doi: 10.2486/indhealth.47.271
 32. Reynolds SJ, Nonnenmann MW, Basinas I, et al. Systematic review of respiratory health among dairy workers. *J Agromedicine*. 2013;18(3):219–243. doi: 10.1080/1059924X.2013.797374
 33. Morescaux A, Degano B, Soumagne T, et al. Impact of farm modernity on the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in dairy farmers. *Occup Environ Med*. 2016;73(2):127–133. doi: 10.1136/oemed-2014-102697
 34. Raimundo AM, Oliveira AV, Gaspar AR, Quintela DA. Thermal conditions in freezing chambers and prediction of the thermophysiological responses of workers. *Int J Biometeorol*. 2015;59(11):1623–1632. doi: 10.1007/s00484-015-0969-y
 35. Zeilfelder B, Chouanière D, Reboux G, et al. Health effects of occupational exposure in a dairy food industry, with a specific assessment of exposure to airborne lactic acid bacteria. *J Occup Environ Med*. 2012;54(8):969–973. doi: 10.1097/JOM.0b013e318253358f

ОБ АВТОРАХ

***Новикова Тамара Анатольевна**, к.б.н., доцент;
адрес: Россия, 410022, Саратов, ул. Заречная, 1«А», стр. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1463-0559>;
eLibrary SPIN: 3648-6341; e-mail: novikovata-saratov@yandex.ru

Алешина Юлия Александровна, к.б.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9798-3151>;
eLibrary SPIN: 7157-1047; e-mail: julita-80@mail.ru

Луцевич Игорь Николаевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2008-6895>;
eLibrary SPIN: 2435-6069; e-mail: ilutsevich@yandex.ru

Барегамян Лилит Артуровна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5731-7234>;
eLibrary SPIN: 2447-3978; e-mail: lilit.baregamyam@mail.ru

AUTHORS INFO

***Tamara A. Novikova**, MD, Cand. Sci. (Biol.), associate professor;
address: 1a, bld 1 Zarechnaja street, 410022, Saratov, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1463-0559>;
eLibrary SPIN: 3648-6341; e-mail: novikovata-saratov@yandex.ru

Yuliya A. Aleshina, MD, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9798-3151>;
eLibrary SPIN: 7157-1047; e-mail: julita-80@mail.ru

Igor N. Lutsevich, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2008-6895>;
eLibrary SPIN: 2435-6069; e-mail: ilutsevich@yandex.ru

Lilit A. Baregamyam;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5731-7234>;
eLibrary SPIN: 2447-3978; e-mail: lilit.baregamyam@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109491>

Систематический обзор исследований по ассоциации потребления алкоголя и длины теломер у людей

Ан.В. Панченко, А.А. Агумава, Л.Е. Павлова, Ал.В. Панченко, М.Ф. Тимина

Научно-исследовательский институт медицинской приматологии, Сочи, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Теломеры — сложные нуклеопротеиновые структуры некодирующих терминальных участков линейных хромосом эукариотических клеток в комплексе со специфичными белками. ДНК теломер состоит из большого числа повторов коротких последовательностей (TTAGGG у позвоночных). Теломеры обеспечивают защиту хромосом от их слияния и деградации, ограничивают пролиферативный потенциал клетки, участвуют в расхождении хромосом при делении и т.д. Уменьшение длины теломер является важным фактором, оказывающим значительное влияние на жизнеспособность и функции клетки, старение, приводя к развитию различных заболеваний, в том числе онкологических.

Злоупотребление алкоголем оказывает значительное влияние на состояние здоровья человека. Одним из эффектов на уровне клетки при потреблении этанола человеком может быть изменение длины теломер хромосом.

Проведён систематический анализ исследований о влиянии потребления алкоголя на длину теломер человека. Поиск выполнен в базах данных PubMed и eLIBRARY.RU с использованием комбинаций терминов («Этанол» ИЛИ «Алкоголь») И «Теломера» с ограничением по дате публикации до 01 января 2011 года. Идентифицированы 269 исследований. В соответствии с критериями исключены из анализа 238 работ, 3 публикации исключены из-за недоступности полного текста. Всего для анализа отобраны 28 эпидемиологических и клинических исследований.

Ассоциация потребления алкоголя с укорочением теломер показана в 16 из 28 исследований, анализирующих различные популяции и когорты, включая лиц со злоупотреблением алкоголем, алкогольной зависимостью и некоторыми генетическими вариантами ферментов метаболизма алкоголя. В 12 исследованиях потребление алкоголя не было ассоциировано с изменением длины теломер.

Проведённый анализ позволяет сделать вывод о неоднозначности результатов и о необходимости дополнительного изучения вопроса о влиянии алкоголя на длину теломер у людей с применением современных методов её определения.

Ключевые слова: теломеры; теломераза; этанол; алкогольная зависимость; методы; окислительный стресс.

Как цитировать:

Панченко Ан.В., Агумава А.А., Павлова Л.Е., Панченко Ал.В., Тимина М.Ф. Систематический обзор исследований по ассоциации потребления алкоголя и длины теломер у людей // Экология человека. 2022. Т. 29, № 12. С. 831–854. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109491>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109491>

Association of alcohol consumption with telomere length in humans: a systematic review

Andrey V. Panchenko, Aslan A. Agumava, Laura E. Pavlova, Alla V. Panchenko, Maria F. Timina

Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Russian Federation

ABSTRACT

Telomeres are complex nucleoprotein structures with specific proteins of noncoding terminal regions of linear chromosomes of eukaryotic cells. Telomere DNA consists of a large number of short sequence repeats (TTAGGG in vertebrates). Telomeres protect chromosomes from their fusion and degradation, limit the proliferative potential of the cell, participate in the segregation of chromosomes during cell division, etc. Reduction of telomeres length is an important factor with significant impact on cell viability and function, aging, and leads to the development of various diseases including cancer.

Alcohol abuse has a significant impact on a person's health. Ethanol consumption by a human potentially affects the length of chromosome telomeres on the cellular level.

Current review represents systematic analysis of studies on the effect of alcohol consumption on telomere length in humans. PubMed and eLIBRARY.RU databases were explored for the combinations of the terms ("Ethanol" OR "Alcohol") AND "Telomer" with a limitation on the publication date until 01 January 2011. The search resulted in 269 studies. In accordance with the preset criteria, total 238 studies were excluded from the analysis, and 3 publications were excluded due to unavailability of full text. A total of 28 epidemiological and clinical studies were included for this study review.

The association of alcohol consumption with shortening of telomeres was reported in 16 of the studies conducted with various populations and cohorts including individuals with alcohol abuse, alcohol dependence, and some genetic variants of alcohol metabolism enzymes. 12 studies reported alcohol consumption was not associated with change in telomere length.

The analysis of reviewed studies allows to conclude that they are ambiguous and that there is further urgency to study the effect of alcohol on telomere length by engaging modern methods for its determination.

Key words: telomere; telomerase; ethanol; alcohol; oxidative stress.

To cite this article:

Panchenko AnV, Agumava AA, Pavlova LE, Panchenko AlV, Timina MF. Association of alcohol consumption with telomere length in humans: a systematic review. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2022;29(12):831–854. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109491>

Received: 26.07.2022

Accepted: 25.11.2022

Published online: 28.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Теломеры представляют собой сложные нуклеопroteinовые структуры, которые включают терминальные участки линейных хромосом эукариотических клеток в комплексе со специфическими белками. ДНК теломер состоит из большого числа повторов коротких последовательностей (TTAGGG у позвоночных). Теломерные участки ДНК не кодируют белки, а важнейшими функциями теломер считаются защита хромосом от их слияния и деградации, т.е. поддержание общей геномной устойчивости, а также ограничение пролиферативного потенциала клетки, участие в расхождении хромосом при делении клетки, защита кодирующих участков ДНК от концевой недорепликации и т.д. [1–3]. Генетические нарушения в теломерах приводят к ряду наследственных заболеваний [3].

Одной из проблем биологии клетки является уменьшение длины теломер, в частности в процессе клеточного деления, в сочетании с проблемами репарации. Установлена обратная связь длины теломер со старением (теломерная теория старения), канцерогенезом и увеличением риска развития многих болезней, в том числе и сердечно-сосудистой системы [2, 4, 5]. Однако не все исследования подтверждают корреляцию длины теломер с риском развития различных заболеваний и продолжительностью жизни [4, 6].

По данным одного из крупнейших исследований [7], алкоголь в 2016 году во всем мире был седьмым фактором, оказывающим значительное влияние на смертность, инвалидность и плохое состояние здоровья по показателю DALY (годы жизни с поправкой на инвалидность). Причём снижение риска вреда для здоровья (в частности, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет у женщин) при низком уровне потребления алкоголя перевешивается повышенным риском прочего вреда для здоровья, включая онкологический риск. Эффекты этанола в отношении риска смерти и развития некоторых заболеваний зависят от потребляемой дозы и являются гормезисными [8]. Описание механизмов биологического действия этанола выходит за рамки данной статьи, однако следует сказать, что они разнообразны, определяются его мембранотропностью, дозой, метаболизмом и другими факторами. Одним из эффектов потребления этанола человеком на уровне клетки может быть изменение длины теломер её хромосом [9], что и будет рассмотрено ниже.

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ДЛИНУ ТЕЛОМЕР КЛЕТКИ, И ВЛИЯНИЕ ЭТАНОЛА

Длина теломер в клетках зависит от ряда факторов [10]. Одним из них является специальный рибонуклеопroteinный фермент — теломераза. Присоединяясь к концу

теломеры посредством реакции обратной транскрипции молекулы РНК, являющейся частью теломеразы, фермент удлиняет G-богатую цепь теломерной ДНК, которая соответствует 3'-концевой области ДНК. Далее C-богатая цепь, соответствующая 5'-концу ДНК, синтезируется на полученной матрице уже в обычной реакции репликации ДНК [10]. Однако активность теломеразы высока в пролиферирующих клетках и практически отсутствует в соматических, что ведёт к укорочению теломер в процессе предшествовавших делений клетки в сочетании с проблемами репарации повреждённых концевых фрагментов ДНК хромосом [10]. Теломераза рассматривается как ключевой фактор, вовлечённый в молекулярный патогенез развития неалкогольной жировой дистрофии печени, цирроза и ассоциированной гепатоцеллюлярной карциномы [11]. На культуре клеток гепатоцитов человека LO₂ было показано [12], что воздействие этанолом приводит к значительному снижению уровня экспрессии белка TERT — обратной транскриптазы, входящей в состав теломеразы, а также значительно увеличивает уровень повреждения ДНК по маркеру γ-H2AX. В другом исследовании [13] воздействие этанолом в течение недели на иммортализованные и первичные культуры фибробластов кожи человека и клетки гепатоцеллюлярной карциномы HepG2 привело к умеренному укорочению теломер во всех клетках, однако это не было связано с изменением активности теломеразы. Такой же эффект наблюдали при введении ацетальдегида и, в меньшей степени, при введении 4-метилпиразолана, ингибитора алкогольдегидрогеназы, что указывает на важную роль ацетальдегида в этанолопосредованном укорочении теломер.

Одним из важных факторов, оказывающих воздействие на длину теломер, является стресс [14], особенно длительный [4], и окислительный стресс в частности [10]. Повторы 5'-TTAGGG-3' в последовательности теломер особенно подвержены окислительному повреждению (с формированием 8-oxodG) и разрывам ДНК, индуцированным активными формами кислорода (АФК). Окислительный стресс может вызвать непосредственное повреждение теломер, а также митохондриальную дисфункцию и повышение продукции АФК, что усугубляет повреждение ДНК и укорочение теломер. При этом повреждение теломер наиболее близко к концевым участкам молекулы ДНК приводит к проблемам репарации этих повреждений [10].

Метаболизм этанола в организме связан с увеличением продукции АФК и их накоплением [15]. В абстинентном периоде у лиц с алкогольной зависимостью отмечается увеличение концентрации активных форм кислорода, в клетках существенно меняется функциональная активность антиоксидантной системы, в частности активность каталазы и супероксиддисмутазы [15, 16]. Ещё один фактор, который вносит вклад в окислительный стресс у больных алкогольной зависимостью, — это спонтанная продукция АФК лейкоцитами [15].

Ассоциация употребления алкоголя с окислительным стрессом и с меньшей длиной теломер известна, однако имеется и значительная несогласованность данных по влиянию алкоголя на длину теломер [17]. Причём до сих пор однозначно не установлено, отражает ли укорочение теломер процесс, подобный митотическим часам, или это скорее биомаркёр стресса [18].

В связи с этим нами проведён систематический обзор эпидемиологических и клинических исследований по ассоциации потребления алкоголя и изменения длины теломер.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Систематический обзор проведён в соответствии с Руководством по систематическим обзорам и метаанализу (PRISMA) [19]. Первичный анализ литературы показал, что большинство клинических исследований длин теломер выполнены по ДНК лейкоцитов крови. Единичные работы отражают ассоциацию длины теломер и алкоголя в соматических клетках. В связи с этим нами были сформированы следующие критерии включения в обзор: исследование — эпидемиологическое или клиническое; обследована общая популяция; исследование выполнено на когортах без значительной сопутствующей патологии (онкологические заболевания, вирусные гепатиты, сахарный диабет и другая эндокринная патология, психические заболевания, ВИЧ, туберкулёз) или с включением условно-здоровой контрольной группы; описаны лица с алкогольной зависимостью или злоупотреблением алкоголем; оценивается прямая ассоциация потребления алкоголя с длиной теломер. Описательные и систематические обзоры, исследования, в которых не приводятся данные об ассоциации, и те, в которых оценка влияния уровня потребления алкоголя на длину теломер выполнена только как ковариаты их основного анализа, были исключены. Для исключения также использовали следующие критерии: исследование включало беременных или педиатрическую когорту; обследованы лица, работающие на вредных производствах или под воздействием вредных химических соединений; неклинические исследования; длину теломер определяли не в лейкоцитах крови.

Поиск литературы проведён в базах данных PubMed и eLIBRARY.RU с использованием следующих комбинаций терминов, применяемых ко всем полям текста: («Этанол» ИЛИ «Алкоголь») И («Теломера»). Последний поиск был совершён 30 августа 2022 г. с ограничением по дате публикации до 01 января 2011 г.

Всего идентифицировано 269 публикаций. Среди них исключили 80 неклинических исследований, 51 не учававших алкоголь, 24 выполненных на когорте лиц с сопутствующей патологией, профессиональной вредностью или без оценки ассоциации алкоголя и длины теломер. Исключены также 26 обзорных публикаций, 3 работы исключены из-за недоступности полного текста. Еще

56 публикаций исключены, поскольку роль алкоголя в них оценивалась только как ковариаты их основного анализа. 1 статья дублировала результаты, включённые в обзор.

28 публикаций удовлетворяли критериям включения и подвергнуты систематическому обзору. Отбор исследований проводили двое независимых рецензентов. Для обобщения данных указывали год публикации, наименование исследования, исследуемую популяцию, метод оценки потребления алкоголя, метод измерения длины теломер, результаты по связи между потреблением алкоголя и длиной теломер (табл. 1, [6, 14, 17, 20–44]).

Отдельно в качестве описательной части в обсуждении приведены все выявленные исследования по ассоциации потребления алкоголя с длиной теломер соматических клеток.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ включённых в обзор публикаций показал, что исследования длины теломер проводили в группах людей, потребляющих алкоголь в различных количествах и разное время. В некоторых исследованиях сравнивали длину теломер у пациентов с расстройствами, ассоциированными с употреблением алкоголя, с алкогольной зависимостью и контрольной группой. В других работах изучалось влияние употребления алкоголя на длину теломер в общей популяции людей или в ограниченных когортах, например определённой расы или профессии (учителя, медсёстры) (см. табл. 1). Это представляет некоторые сложности для анализа результатов и может быть причиной различий в зарегистрированных эффектах этанола на длину теломер лейкоцитов крови.

В настоящий обзор включены данные 28 эпидемиологических и клинических исследований по влиянию алкоголя и ряда других факторов на длину теломер, опубликованных с января 2011 по август 2022 года. В 16 исследованиях (всего более 446 тыс. участников) показана ассоциация потребления алкоголя с укорочением теломер, в 12 исследованиях (всего более 30 тыс. участников) подобная ассоциация отсутствовала либо имела ассоциация только при высоком уровне потребления алкоголя или в сочетании с идиопатической кардиомиопатией.

Самое крупное поперечное эпидемиологическое исследование выполнено на 422 407 участниках обоего пола из Великобритании [44]. Установлено, что наибольшее значение в ассоциации потребления алкоголя с меньшей длиной теломер имел факт потребления алкоголя до включения в исследование. Среди исследований, где установлена ассоциация потребления алкоголя с укорочением теломер, в семи работах показано, что злоупотребление алкоголем являлось фактором, значимо укорачивающим длину теломер [20, 28, 29, 31, 32, 38, 39]. Выявлено укорочение относительной длины теломер лейкоцитов периферической крови у лиц, злоупотребляющих алкоголем, вне зависимости от статуса

Таблица 1. Данные эпидемиологических и клинических исследований об ассоциации алкоголя с длиной теломера лейкоцитов крови
Table 1. Data from epidemiological and clinical studies on the association of alcohol with blood leukocytes telomere length

Название исследования, участники, страна проведения Study name, participants, country	Возраст, лет Age, years	Количество и пол Number and gender	Анамнез потребления алкоголя History of alcohol use	Метод Method	Результат исследования Main findings	Источник, год Reference, year
O: лица, злоупотребляющие алкоголем (DSM-IV); K: 11 презвеников и лица, периодически употребляющие алкоголь (Италия) I: alcohol abusers (DSM-IV); C: 11 abstainers and occasional drinkers (Italy)	O: 35–75 (средний — 38); I: 35–75 (mean — 38); K: 25–62 (средний — 44) C: 25–62 (mean — 44)	O: 200 (M) K: 257 (M) I: 200 (M) C: 257 (M)	Нет данных по длительности потребления. O: 45% — более 2 доз в день; K: 29% — более 2 доз в день No data on duration of consumption. I: 45% — more than 2 doses per day; C: 29% — more than 2 doses per day	qPCR	Уменьшена относительная средняя длина в опытной группе Reduced relative average length in the experimental group	[20] 2011
LIFE; лица с гипертензией и гипертрофией левого желудочка (Дания, Финляндия, Исландия, Норвегия, Швеция, Великобритания и США) LIFE; persons with hypertension and left ventricular hypertrophy (Denmark, Finland, Iceland, Norway, Sweden, UK and USA)	55–80	668 (M M), 603 (Ж F)	Не указан Not specified	TRF	Отсутствие ассоциации потребления алкоголя с длиной теломера (данные не приведены) No association between alcohol consumption and telomere length (data not shown)	[21] 2011
Dallas Heart Study (DHS); различные нации (США) Dallas Heart Study (DHS); various nations (USA)	18–85 (медиана — 50) (median — 50)	3302 обоого пола из разных этнических групп 3302 both sexes from different ethnic groups	0–5,6 г/сут g/day	TRF	Отсутствие ассоциации потребления алкоголя с длиной теломера (данные не приведены) No association between alcohol consumption and telomere length (data not shown)	[22] 2012
The Helsinki Businessmen Study; 98,4% — здоровые, не принимающие лекарств (Финляндия) The Helsinki Businessmen Study; 98,4% — healthy, not taking medication (Finland)	В начале исследования в 1974 году — 46,7±3,9; при определении длины теломера в 2002–2003 гг. — 75,7±3,9 At the beginning of the study in 1974 — 46.7±3.9; when determining the length of	499 (M)	5 групп с уровнями потребления: 0 г/сут, 14 г/сут; 14–28 г/сут; 28–70 г/сут; >70 г/сут. Медиана потребления в 1974 году — 126 г/нед (интерквартильный диапазон — 56–238), в 2002–2003 гг. — 98 г/нед (интерквартильный диапазон — 28–168) 5 groups with consumption levels: 0 g/day, 14 g/day; 14–28 g/day; 28–70 g/day; >70 g/day.	TRF	Значимая обратная связь между потреблением алкоголя в среднем возрасте и длиной теломера в пожилом возрасте Significant inverse association between alcohol consumption in middle age and telomere length in elderly age	[23] 2012

Продолжение табл. 1 | Continuation of the Table 1

Название исследования, участники, страна проведения Study name, participants, country	Возраст, лет Age, years	Количество и пол Number and gender	Анамнез потребления алкоголя History of alcohol use	Метод Method	Результат исследования Main findings	Источник, год Reference, year
	telomeres in 2002–2003 — 75.7±3.9		Median consumption in 1974 — 126 g/week (interquartile range — 56–238), in 2002–2003 — 98 g/week (interquartile range — 28–168)			
Nurses' Health Study (США) Nurses' Health Study (USA)	58,7±0,09	5862 (Ж F)	На основе опросников 0,40±0,04 доз в день Based on questionnaires 0.40±0.04 doses per day	qPCR	Отсутствие ассоциации между уровнем потребления алкоголя и длиной теломер No association between alcohol consumption and telomere length	[24] 2012
	Медиана Median — 59,8	1715 (Ж F)	На основе опросников в среднем от 6,2±9,0 до 7,2±9,6 г/сут Based on questionnaires from 6.2±9.0 to 7.2±9.6 g/day			[25] 2013
The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), США The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), USA	48,58±17,91	5360 М/Ж M/F	На основе опросников: абстиненты — 38%, умеренный уровень — 59%, высокий уровень потребления — 3% Based on questionnaires: abstainers — 38%, moderate consumption — 59%, high consumption — 3%	qPCR	Употребление алкоголя статистически значимо не связано с длиной теломер Alcohol consumption is not statistically significant associated with telomere length	[14] 2013
MONICA 1 и MONICA 10 (Дания) MONICA 1 and MONICA 10 (Denmark)	MONICA 1: 44,7±10,9; MONICA 10: 55,0±10,7	MONICA 1: 915 (М М) и 847 (Ж F); MONICA 10: 1104 (М М) and 1110 (Ж F)	На основании опросника: число доз алкоголя в неделю — 9,5±12,1 и 10,0±12,3 в исследованиях MONICA 1 и MONICA 10 соответственно Based on questionnaires: number of drinks per week — 9.5±12.1 and 10.0±12.3 in MONICA 1 and MONICA 10 accordingly	qPCR	Потребление алкоголя связано с длиной теломер, но вариативность данных не позволяет сделать точных выводов Alcohol consumption is associated with telomere length but the data variability does not allow firm conclusions to be drawn	[26] 2014

Продолжение табл. 1 | Continuation of the Table 1

Название исследования, участники, страна проведения Study name, participants, country	Возраст, лет Age, years	Количество и пол Number and gender	Анамнез потребления алкоголя History of alcohol use	Метод Method	Результат исследования Main findings	Источник, год Reference, year
Афроамериканцы (условно-здоровые и лица с идиопатической дилатационной кардиомиопатией) African Americans (normally healthy and those with idiopathic dilated cardiomyopathy)	К: 39,9±15,4; О: 51,1±11,3; С: 39,9±15,4; I: 51,1±11,3	К: 227 (49,3% Ж); О: 223 (37% Ж) С: 227 (49,3% F); I: 223 (37% F)	Регулярно употребляли алкоголь 35,7% К и 14,1% О. Лица с алкогольной кардиомиопатией исключались Consumed alcohol regularly 35.7% from C and 14.1% from I. Individuals with alcoholic cardiomyopathy were excluded	qPCR	Потребление алкоголя не связано с длиной теломера в К. В О выявлено укорочение длины теломера при потреблении алкоголя Alcohol consumption is not associated with telomere length in C. In I a shortening of telomere length was found when consuming alcohol	[27] 2013
Copenhagen City Heart Study; общая популяция датчан, обследованная в 1991–1994 гг. и повторно в 2001–2003 гг. (Дания) Copenhagen City Heart Study; general Danes population surveyed in 1991–1994 and in 2001–2003 (Denmark)	38–68 на начало исследования, 47–76 при повторном обследовании 38–68 years at the beginning, 47–76 on re-examination	4576 (из них 1943 М) 4576 (of them 1943 M)	2069 человек с тяжёлым уровнем потребления алкоголя (более 87,5 г этанола в неделю у Ж и более 175 г — у М) 2069 persons with a heavy level of alcohol consumption (more than 87.5 g of ethanol per week in F and 175 g in M)	qPCR	Употребление алкоголя не связано с длиной теломера как при поперечном, так и при продольном анализе Alcohol consumption is not associated with telomere length in both cross-sectional and longitudinal analyzes	[6] 2014
Sympathetic Activity and Ambulatory Blood Pressure in Africans (SABPA I и II); учителя (Южная Африка) Sympathetic Activity and Ambulatory Blood Pressure in Africans (SABPA I and II); teachers (South Africa)	42,0–54,0 и 44,0–58,0 для двух групп 42,0–54,0 and 44,0–58,0 for the two groups	161 темнокожих и 180 белой расы 161 blacks and 180 whites	Число лиц, злоупотребляющих алкоголем: 61 (37,9%) и 16 (8,9%) для двух групп, определено по уровню гамма-глутамилтранспептидазы крови Number of people who abuse alcohol: 61 (37.9%) and 16 (8.9%) for the two groups, as determined by the blood level of gamma-glutamyl transpeptidase	qPCR	Меньшая длина теломера ассоциирована со злоупотреблением алкоголем Shorter telomere length associated with alcohol abuse	[28] 2015
	49,77±8,67	96 темнокожих и 107 белой расы 96 blacks and 107 whites	Средний уровень гамма-глутамилтранспептидазы крови — 42,28±57,70 U/л The average blood level of gamma-glutamyl transpeptidase — 42.28±57.70 U/L			[29] 2017

Продолжение табл. 1 | Continuation of the Table 1

Название исследования, участники, страна проведения Study name, participants, country	Возраст, лет Age, years	Количество и пол Number and gender	Анамнез потребления алкоголя History of alcohol use	Метод Method	Результат исследования Main findings	Источник, год Reference, year
Dutch famine birth cohort (Голландия), три группы Dutch famine birth cohort (Holland), three groups	68,7±0,4; 67,4±0,2; 66,7±0,4	45 (27 Ж F), 41 (20 Ж F), 45 (24 Ж F)	Потребление более 1 дозы в неделю у 69% Consumption of more than 1 dose per week in 69%	Q-FISH	Значительно более короткие теломеры у лиц с регулярным потреблением алкоголя (потребление пива или вина не ассоциировано, сильная ассоциация только для крепких алкогольных напитков) Significantly shorter telomeres in individuals with regular alcohol consumption (beer or wine consumption not associated, strong association only with spirits)	[30] 2015
Korean Genome Epidemiology Study; в том числе носители полиморфизма ALDH2 rs2074356, исключая лиц с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями (Ансан, Корея) Korean Genome Epidemiology Study; including carriers of ALDH2 polymorphism rs2074356, excluding people with cardiovascular and oncological diseases (Ansan, Korea)	49–79	1771 М и Ж 1771 M and F	На основе опросников выделены абстиненты, группы малого (1–15 г/сут), среднего (16–30 г/сут) и высокого потребления этанола (>30 г/сут) Based on questionnaires: groups of abstainers, small (1–15 g/day), mean (16–30 g/day) and high ethanol consumption (>30 g/day)	qPCR	Потребление этанола >30 г/сут обратно пропорционально средней длине теломера только у носителей мутантных аллелей ALDH2 (СТ и ТТ) rs2074356. Малый и средний уровни среднесуточного потребления имели положительную ассоциацию с длиной теломер у лиц с диким типом (CC) rs2074356 Ethanol consumption >30 g/day is inversely proportional to the average telomere length only in carriers of mutant ALDH2 alleles (CT and TT) rs2074356. Low and medium levels of average daily intake were positively associated with telomere length in wild-type individuals (CC) rs2074356	[31] 2016
	40–69	1803 М и Ж 1803 M и F	На основе опросников выделены абстиненты, группы очень малого (1–5 г/сут), малого (6–15 г/сут), среднего		Потребление этанола >30 г/сут значимо связано с укорочением теломера у лиц 65 лет и старше, но не у более молодых.	[32] 2017

Продолжение табл. 1 | Continuation of the Table 1

Название исследования, участники, страна проведения Study name, participants, country	Возраст, лет Age, years	Количество и пол Number and gender	Анамнез потребления алкоголя History of alcohol use	Метод Method	Результат исследования Main findings	Источник, год Reference, year
			(16–30 г/сут) и высокого потребления этанола (>30 г/сут) Based on questionnaires: groups of abstainers, very small (1–5 g/day), small (6–15 g/day), mean (16–30 g/day) and high ethanol consumption (>30 g/day)		У пожилых людей, потребляющих более 5 г/сут, наблюдалось значительное укорочение длины теломера по сравнению с более молодыми людьми, потребляющими 1–5 г/сут Ethanol consumption >30 g/day was significantly associated with telomere shortening in individuals 65 years and older but not younger. In elder people who consume more 5 g/day there was a significant shortening of telomere length compared to younger people consuming 1–5 g/day	
Здоровые добровольцы (86% европейцы) (Канада) Healthy volunteers (86% Europeans) (Canada)	20–50	205 (М М), 272 (Ж F)	На основании опросника выделены 4 группы по потреблению: абстиненты (9%), малого (68%), умеренного (14%) и высокого (8%) потребления. Высокий уровень определён как более 10 и 15 доз этанола в неделю для Ж и М соответственно Based on questionnaires 4 groups were allocated: abstainers (9%), small (68%), moderate (14%) and high (8%) consumption. High was defined as more 10 and 15 doses of ethanol per week for F and M accordingly	qPCR	Отсутствие ассоциации между потреблением алкоголя и средней длиной теломер No association between alcohol consumption and mean telomere length	[33] 2016
Netherlands Study of Depression and Anxiety; с 2004 по 2007 год (Голландия) Netherlands Study of Depression and Anxiety; from 2004 to 2007 (Netherlands)	18–65	2936 (33,6% М) в начале и 1860 после 6-летнего наблюдения 2936 (33,6% М) at baseline and	На основании опросника выделены 3 группы: абстиненты (17%), малого и среднего потребления (70,3%, 1–14 и 1–21 доз этанола в неделю для Ж и М), высокого потребления (12,7%,	qPCR	В начале исследования высокое потребление алкоголя ассоциировано с более короткими теломерами, но ассоциация не была статистически значимой после поправок на другие	[34] 2016

Продолжение табл. 1 | Continuation of the Table 1

Название исследования, участники, страна проведения Study name, participants, country	Возраст, лет Age, years	Количество и пол Number and gender	Анамнез потребления алкоголя History of alcohol use	Метод Method	Результат исследования Main findings	Источник, год Reference, year
		1860 after 6 years of observation	>14 доз этанола в неделю для Ж и >21 для М) Based on questionnaires 3 groups were allocated: abstainers (17%), small and moderate (70.3%, 1–14 and 1–21 doses of ethanol per week for F and M), and of high consumption (12.7%, >14 doses per week for F and >21 for M)		факторы, а также в конце исследования At baseline high alcohol consumption was associated with shorter telomeres but the association was not statistically significant after adjusting for other factors and at the end of the study	
The Northern Finland Birth Cohort (1966, Финляндия) The Northern Finland Birth Cohort (1966, Finland)	31,2±0,3	2505 (М М), 2700 (Ж F)	Потребление алкоголя на основе опросника: медиана — 4,2, межквартильный диапазон — 1,1–10,9 г/сут Based on questionnaires: median — 4.2, interquartile range — 1.1–10.9 g/day	qPCR	Статистически значимый тренд по большей длине теломер при меньшем уровне потребления алкоголя Statistically significant trend for longer telomeres with lower alcohol consumption	[35] 2017
Госпитальные пациенты с урологической патологией (Италия) Hospital patients with urological pathology (Italy)	О: 61,5±10,9; К: 60,3±11,7 I: 61,5±10,9; C: 60,3±11,7	О: 96 М, больных раком мочевого пузыря; К: 94 М без рака I: 96 М, bladder cancer patients; C: 94 М without cancer	О: 93,4±104 доз алкоголь-года; К: 107±117 доз алкоголь-года I: 93,4±104 doses alcohol-year; C: 107±117 doses alcohol-year	qPCR	Потребление алкоголя ассоциировано с уменьшением длины теломер Alcohol consumption is associated with shortening of telomeres	[36] 2017
The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (США) The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (USA)	47,95±18,41	7183 (3446 М М, 3737 Ж F)	На основе опросников: 9,81±33,19 г/сут Based on questionnaires: 9,81±33,19 g/day	qPCR	Употребление алкоголя статистически значимо положительно связано с длиной теломер Alcohol consumption is statistically significant positively associated with telomere length	[37] 2020
Пациенты с алкогольной зависимостью, в том числе носители полиморфизма ALDH2 rs671, и здоровые добровольцы (Япония)	К: 59,0±10,2; О: 58,7±9,7 C: 59,0±10,2; I: 58,7±9,7	К: 121 М (53,7% ALDH2*1/*2 и 12,4% ALDH2*2/*2) О: 134 М (44,8% ALDH2*1/*2 и 0% ALDH2*2/*2)	К: 0–154 г/сут этанола на протяжении 0–52 лет; О: 18–330 г/сут этанола на протяжении 7–65 лет	TRF	Длина теломер примерно на 50% короче у субъектов с алкогольной зависимостью. Различий в длине теломер у лиц с алкогольной зависимостью с аллелем	[38] 2019

Продолжение табл. 1 | Continuation of the Table

Название исследования, участники, страна проведения Study name, participants, country	Возраст, лет Age, years	Количество и пол Number and gender	Анамнез потребления алкоголя History of alcohol use	Метод Method	Результат исследования Main findings	Источник, год Reference, year
Patients with alcohol dependence, including carriers of <i>ALDH2</i> polymorphism rs671 and healthy volunteers (Japan)		C: 121 M (53.7% <i>ALDH2</i> *1/*2 and 12.4% <i>ALDH2</i> *2/*2) I: 134 M (44.8% <i>ALDH2</i> *1/*2 and 0% <i>ALDH2</i> *2/*2)	C: 0–154 g/day ethanol during 0–52 years; I: 18–330 g/day ethanol during 7–65 years		гена <i>ALDH2</i> *2 и без него не было Telomere length is approximately 50% shorter in subjects with alcohol dependence. There were no differences in telomere length in individuals with alcohol dependence with allele <i>ALDH2</i> *2 or without	
Heart and Soul Study (HSS) и Cardiovascular Health Study (CHS); лица с кардиологической патологией (США)	HSS: K: 66.1±11.2; O: 67.1±10.8; CHS: K: 75.1±5.5; O: 74.5±5.5	HSS: K: 321 (76.6% M); O: 627 (84.1% M); CHS: K: 883 (35.6% M); O: 790 (47.6% M)	Различный уровень потребления на протяжении пяти лет исследования: K: абстиненты; O: потребляющие алкоголь	TRF	Потребление алкоголя не связано с увеличением или уменьшением длины теломер. Пьянство может уменьшить длину теломер	[17] 2019
Heart and Soul Study (HSS) and Cardiovascular Health Study (CHS); persons with cardiac pathology (USA)	HSS: C: 66.1±11.2; I: 67.1±10.8; CHS: C: 75.1±5.5; I: 74.5±5.5	HSS: C: 321 (76.6% M); I: 627 (84.1% M); CHS: C: 883 (35.6% M); I: 790 (47.6% M)	Different levels of consumption over the five years of the study: C: abstainers; I: alcohol consumers	TRF	Alcohol consumption is not associated with an increase or decrease in telomere length. Heavy drinking can shorten telomeres	[17] 2019
Лица, злоупотребляющие алкоголем, с вредными последствиями (DSM IV) и независимый здоровый контроль из базы Национального института по злоупотреблению алкоголем и алкоголизму США (NIAAA) Alcohol abusers with harmful consequences (DSM IV) and independent healthy persons from database of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism USA (NIAAA)	K: 33.32±0.56; O: 44.06±0.73 C: 33.32±0.56; I: 44.06±0.73	K: 201 Ж и 248 М; O: 73 Ж и 187 М C: 201 F and 248 М; I: 73 F and 187 М	K: 7.83±0.58 доз алкоголя в неделю; O: 57.08±2.90 доз алкоголя в неделю. Общее потребление этанола за жизнь: K: 84 019±9423 г; O: 811 344±55 218 г. Число лет злоупотребления: K: 1.51±0.23; O: 14.90±0.79 C: 7.83±0.58 doses of alcohol per week; I: 57.08±2.90 doses of alcohol per week. Total lifetime ethanol consumption:	qPCR	Укорочение теломер при наличии вредных последствий злоупотребления алкоголем как независимого от возраста фактора, так и в ассоциации с ним, при этом связи между длительностью хронического употребления алкоголя, потреблённой дозой и длиной теломер не выявлено Shortening of telomeres in the presence of harmful consequences of alcohol abuse both independent of age and in association with it. While no relationship was found between the duration of chronic	[39] 2019

Продолжение табл. 1 | Continuation of the Table 1

Название исследования, участники, страна проведения Study name, participants, country	Возраст, лет Age, years	Количество и пол Number and gender	Анамнез потребления алкоголя History of alcohol use	Метод Method	Результат исследования Main findings	Источник, год Reference, year
C: 84 019±9423 g; I: 811 344±55 218 g. Number of years of abuse: C: 1.51±0.23, I: 14.90±0.79						
Здоровые добровольцы и участники исследования DIALONG, имеющие родственников с наследственными заболеваниями сердечно-сосудистой системы (Норвегия) Healthy volunteers and DIALONG study participants with relatives with hereditary diseases of the cardiovascular system (Norway)	Когорта 1: 18–40; Когорта 2: 51–81 Cohort 1: 18–40; Cohort 2: 51–81	Когорта 1: 53 (66% Ж) Когорта 2: 69 (55% Ж) Cohort 1: 53 (66% F) Cohort 2: 69 (55% F)	На основе опросников 4 категории: трезвенники, употребляющие 1–14, 14–21 и >21 доз в неделю Based on questionnaires 4 categories: abstainers, consumers 1–14, 14–21 and >21 doses per week	qPCR	Отсутствие ассоциации длины теломер с потреблением алкоголя No association between alcohol consumption and telomere length	[40] 2020
DYNAMIC; добровольцы с гипертензией и без, ранее не получавшие лечения (Финляндия) DYNAMIC; previously untreated volunteers with and without hypertension (Finland)	19–72 (средний — 45) 19–72 (mean 45)	287 (M M), 279 (Ж F)	Число доз алкоголя в неделю: 6.3±6.7 (M) и 2.7±3.8 (Ж) Number of doses per week: 6.3±6.7 (M) and 2.7±3.8 (F)	TRF	Умеренное потребление алкоголя ассоциировано с меньшей длиной теломер, низкое потребление алкоголя связано с меньшей длиной коротких теломер Moderate alcohol consumption is associated with shorter telomeres and low alcohol consumption is associated with fewer number of short telomeres	[41] 2020
Cardiovascular Health Study (CША) Cardiovascular Health Study (USA)	≥65	676 (M M), 972 (Ж F)	Число доз алкоголя в неделю: от 1.9±4.4 до 2.3±5.1 в разных подгруппах, не разделённых по полу Number of doses per week: from 1.9±4.4 to 2.3±5.1 in different subgroups not separated by sex	TRF	Данные не приведены, ассоциации потребления алкоголя с длиной теломер не установлено No association between alcohol consumption and telomere length established (data not shown)	[42] 2020
Жители США, представители разных рас (белая раса, темнокожие и латиноамериканцы) (CША) Residents of the USA, representatives of different races (Caucasians, Black Americans and Hispanics) (USA)	69, 3±7, 2	749 (50, 5% Ж F)	На основании опросников: не употребляющие алкоголь или редко (33, 1%); употребляющие ежемесячно (8, 3%); еженедельно (37, 8%); ежедневно (21, 0%) Based on questionnaires: do not	qPCR	Легкое/умеренное потребление алкоголя (ежемесячно/еженедельно) связано с большей длиной теломер среди лиц белой расы; а еженедельное или ежедневное потребление алкоголя	[43] 2021

Окончание табл. 1 | End of the Table 1

Название исследования, участники, страна проведения Study name, participants, country	Возраст, лет Age, years	Количество и пол Number and gender	Анамнез потребления алкоголя History of alcohol use	Метод Method	Результат исследования Main findings	Источник, год Reference, year
Участники базы данных UK Biobank. Великобритания Members of UK Biobank database (Great Britain)	40–69	422 407 М и Ж 422 407 M and F	or rarely drink alcohol (33.1%); consuming monthly (8.3%); weekly (37.8%); daily (21.0%)	qPCR	связано с более короткими теломерами среди темнокожих и латиноамериканцев. Ассоциация ежедневного потребления алкоголя с короткой длиной теломер особенно очевидна для темнокожих и латиноамериканских женщин Light/moderate alcohol consumption (monthly/weekly) is associated with longer telomeres in Caucasians and weekly or daily alcohol consumption is associated with shorter telomeres among Black Americans and Hispanics. The association of daily alcohol consumption with short telomere length is particularly evident in Black American and Hispanic women	[44] 2022
					Установлена ассоциация с укорочением длины теломер. Наибольшее значение имел факт потребления алкоголя до включения в исследование An association with shortening of telomere length has been established. The most significant was the fact of alcohol consumption before inclusion into the study	

Примечание: 0 — опытная группа, К — контрольная группа, М — мужчины, Ж — женщины; * — одна доза алкоголя соответствует стандартному алкогольному напитку с содержанием 10–12 г этилового спирта. Приведены среднее значение и стандартное отклонение.
Note: I — intervention group, C — control group, M — male, F — female; * one dose of alcohol corresponds to a standard alcoholic drink containing 10–12 g of ethanol. Mean value and standard deviation are shown.

курения. Количество эпизодов употребления алкоголя в год было ассоциировано с относительной длиной теломер как в общей популяции, так и среди лиц, злоупотребляющих алкоголем. Кроме того, носители полиморфизма в гене алкогольдегидрогеназы субъединицы β *ADH1B* (rs1229984, Arg47His) в случае носительства аллелей Arg/His (*ADH1B**1/*2) или His/His (*ADH1B**2/*2) употребляли меньшее число доз алкоголя и имели большую длину теломер, чем носители аллелей Arg/Arg (*ADH1B**1/*1) менее активной изоформы фермента [20]. Эти данные сопоставимы с результатами другого исследования [45], в котором у людей с *ADH1B**1/*1 отмечены значительно более короткие теломеры в клетках слизистой ротовой полости, однако эти подгруппы не имели существенных различий в количестве потребляемого алкоголя, что могло быть связано с небольшим размером исследованной когорты. Ещё в одной работе [31] показана ассоциация высокого среднесуточного потребления этанола (>30 г/сут) с укорочением средней длины теломер у носителей мутантных аллелей СТ и ТТ альдегиддегидрогеназы 2 (*ALDH2*) — полиморфизм rs2074356.

В исследовании с участием финских мужчин-бизнесменов [23] анализировали ассоциацию уровня потребления алкоголя, зарегистрированного в среднем возрасте (в 1974 году), и уровня потребления этой же когорты в пожилом возрасте (в 2002 и 2003 году) с длиной теломер, измеренной в 2002 и 2003 году. Показано, что употребление этанола в среднем возрасте ассоциировано с уменьшением как средней длины теломер, так и средней доли коротких теломер в пожилом возрасте. Ограничениями этого исследования могли быть отсутствие данных о длине теломер в начале исследования, оценка длины теломер только у доживших лиц, только мужской пол и узкая социально-экономическая группа. Однако вследствие стабильности потребления в подгруппах авторы считают свои результаты обоснованными.

В исследовании лиц с алкогольной зависимостью [38] (48 пациентов с раком верхних отделов аэрогигестивного тракта и вредными последствиями злоупотребления алкоголем и 86 сопоставимых по возрасту лиц без рака) и 121 субъекта контрольной группы (без рака и алкоголь-ассоциированных нарушений) в целом показана меньшая длина теломер у пациентов с алкогольной зависимостью, но без ассоциации с онкологическим статусом. Аналогично в исследовании [39] у 260 пациентов с вредными последствиями злоупотребления алкоголем и у 449 здоровых лиц выявлена ассоциация этого диагноза с короткой длиной теломер при отсутствии связи между длительностью хронического употребления алкоголя и потреблённой дозой с длиной теломер.

Не все исследования указывают на наличие ассоциации потребления алкоголя с длиной теломер. Так, среди более 2000 участников из двух отдельных продольных когортных исследований (Heart and Soul Study,

Cardiovascular Health Study) [17] с пятилетним наблюдением не установлено какой-либо статистической модели потребления алкоголя, которая была бы связана с увеличением или уменьшением длины теломер с течением времени. При этом запойное пьянство (binge drinking) было ассоциировано с меньшей длиной теломер только в одном из этих исследований. У лиц, включённых в исследования, были различные заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, в одном из исследований значительно различался статус курения, однако эти факторы также не вносили значимого вклада в статистические модели ассоциации длины теломер с потреблением алкоголя. Поскольку небольшие дозы этанола отрицательно коррелируют с риском сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертностью, была проанализирована модель влияния «идеального» потребления на увеличение длины теломер, но такая ассоциация не подтверждена.

В исследовании Copenhagen City Heart Study у более 4000 мужчин и женщин не установлена ассоциация между употреблением алкоголя и длиной теломер как в начале, так и при повторном обследовании через 10 лет [6]. Аналогично в исследовании 1860 мужчин и женщин спустя 6 лет наблюдения не установлено влияния потребления алкоголя на изменение длины теломер [34].

В ряде работ показано увеличение длины теломер при потреблении алкоголя. Так, в уже упоминавшейся работе [6] при повторном исследовании длины теломер среди более 4000 мужчин и женщин спустя 10 лет 56% лиц имели укорочение теломер, а 44% — увеличение. При этом изменение длины теломер в течение 10 лет было обратно пропорционально изначальной длине теломер и возрасту. В другом наблюдении [34] в течение 6 лет укорочение теломер >5% выявлено у 510 участников (27%), а увеличение длины >5% — у 479 обследованных (26%), 871 участник (47%) имел относительно стабильную длину теломер ($\pm 5\%$). В крупном исследовании [37], включавшем 7183 участника каждого пола, выявлена статистически значимая положительная ассоциация с длиной теломер.

Ещё одним фактом, следующим из анализа представленных исследований, является различная чувствительность рас к эффекту алкоголя на длину теломер. Так, лёгкое или умеренное потребление алкоголя каждую неделю или месяц связано с большей длиной теломер среди лиц белой расы; а еженедельное или ежедневное потребление алкоголя — с более короткими теломерами среди темнокожих и латиноамериканцев. При этом ассоциация ежедневного потребления алкоголя с короткой длиной теломер особенно очевидна для темнокожих и латиноамериканских женщин [43]. Впрочем, два других исследования [28, 29] не подтверждают расовых различий в ассоциации между потреблением алкоголя и укорочением теломер, несмотря на высокий уровень потребления алкоголя темнокожими участниками.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее уже проводилось обобщение работ по ассоциации потребления алкоголя с длиной теломер. При этом наблюдаются расхождения результатов рассмотренных исследований, которые могут быть обусловлены определёнными причинами.

Расхождение результатов исследований и его причины

В метаанализе [46], включающем 21 исследование с 2000 по 2016 год, показана значительная связь между потреблением алкоголя и длиной теломер. Авторы указывают на то, что значимость связи между потреблением алкоголя и длиной теломер меняется в зависимости от типа исследования (когортное, случай-контроль или поперечное) и исследуемой популяции (Европа, Азия, Америка или Австралия).

В эпидемиологических исследованиях на общей популяции в основном не удавалось показать ассоциацию потребления алкоголя с длиной теломер, а в исследованиях на ограниченных группах лиц — со злоупотреблением алкоголем и алкогольной зависимостью, носителей полиморфизмов генов *ALDH2*, *ADH1B* — такая ассоциация доказана. В нашем обзоре подобная закономерность также прослеживается. Исключением можно считать одно из последних поперечных крупномасштабных исследований 422 407 участников европейской популяции обоего пола, где показана ассоциация факта потребления алкоголя до включения в исследование с меньшей длиной теломер [44]. Следует отметить, что в нескольких продольных исследованиях установлено не только уменьшение длины теломер с возрастом, но и увеличение, т.е. влияние на результаты общепопуляционных исследований могли оказывать некоторые неучтённые факторы разнонаправленного действия на длину теломер. В частности, включение всех категорий лиц без отбора в отношении онкологических, сердечно-сосудистых, метаболических заболеваний и т.д. может оказывать значительное влияние на результаты.

Использование в качестве способа регистрации данных об уровне потребления алкоголя опросников, заполняемых обследуемыми самостоятельно, может вносить определённую погрешность в оценку, так как нет стандартизации по уровням потребления алкоголя, длительности потребления, возрасту приобщения к алкоголю.

На полученные результаты мог повлиять и возраст лиц, включённых в исследование. Так, имеются данные о большей степени укорочения теломер в эмбриональном и подростковом периодах, а в более зрелом возрасте теломеры могут быть более устойчивы к повреждению [34]. Это подтверждается исследованием женщин, потреблявших алкоголь во время беременности [47]. Не выявлено отличий в длине теломер у матерей, потреблявших и не потреблявших алкоголь, но установлена

статистически значимо меньшая длина теломер у плодов матерей, потреблявших алкоголь во время беременности.

На различия в результатах исследований могут влиять и особенности популяций. В основном изучены популяции из Европы и США, в меньшей степени — из Канады, Японии, Кореи, Африки (см. табл. 1). В отношении русской популяции было проведено одно исследование, но в результатах нет данных по оценке ассоциации алкоголя с длиной теломер [48]. При этом разные популяции имеют различия как в уровне потребления алкоголя [49], так и по генетическим факторам [31] и, вероятно, ряду других факторов, оказывающих влияние на эффекты алкоголя на организм. Кроме алкоголя с длиной теломер ассоциированы весьма многочисленные факторы, среди которых антропометрические, биохимические, сердечно-сосудистые, хронобиологические, диетические, психосоциальные, а также особенности раннего периода жизни и сексуальное здоровье, общее состояние здоровья, физическая активность, курение, социально-экономический статус [44].

Ещё одним фактором, оказывающим влияние на трактовку результатов, является методическая погрешность определения длины теломер. Так в исследовании L. Bendix с соавт. [26], проведённом в 2014 году, коэффициент вариации при определении длины теломер составил 5,8%. Значение коэффициента вариации сопоставимо с другими работами, однако достаточно высоко по сравнению с ожидаемым изменением длины теломер в исследовании. Так, авторы оценили ожидаемое укорочение длины теломер с возрастом в 20–40 п.о./год, т.е. около 300 п.о. за 10-летний период. Такое сокращение длины теломер составляет порядка 5% от средней длины теломер в 6000 п.о. Проблема усугубляется тем, что при повторных измерениях данный коэффициент вариации влияет на каждое измерение. Это обстоятельство не позволило авторам сделать однозначных выводов в своем исследовании.

Ассоциация длины теломер в соматических клетках с употреблением алкоголя

Данные клинических исследований об ассоциации алкоголя с длиной теломер соматических клеток не были включены в систематическую часть обзора, так как они немногочисленны и выполнены на ограниченной категории лиц, однако представляют определённый интерес с точки зрения сопоставления данных, полученных в отношении лейкоцитов крови. При работе над данным обзором выявлено 5 исследований, в которых длина теломер оценивалась в слизистой оболочке пищевода, слизистой оболочке ротовой полости и клетках буккального эпителия, гепатоцитах (табл. 2 [9, 45, 50–52]). В двух исследованиях отсутствовала ассоциация потребления алкоголя с длиной теломер, в трёх показано укорочение теломер при злоупотреблении алкоголем. При этом укорочение теломер эпителия слизистой оболочки пищевода рассматривается как один из факторов повышенной частоты рака пищевода у лиц с алкогольной зависимостью [9]. Таким образом,

Таблица 2. Данные клинических исследований об ассоциации алкоголя с длиной теломер соматических клеток
Table 2. Data from clinical studies on the association of alcohol use with somatic cell telomere length

Характеристика обследованных групп Study groups	Возраст, лет Age, years	Количество и пол Number and gender	Анамнез употребле- ния алкоголя History of alcohol use	Исследованный биоматериал Studied biomaterial	Метод Method	Результат исследования Main findings	Источник, год Reference, year
O: пациенты с алкогольной зависимо- стью (DSM-IV) без злокачественных новообразований; K: лица без злокачественных новообразований I: patients with alcohol dependence (DSM-IV) without malignancy; C: persons without malignancy	O: 44–82 (средний — 61,2); K: 41–95 (средний — 73,3) I: 44–82 (mean 61.2); C: 41–95 (mean 73.3)	O: 26 (M) K: 12 (M), 12 (Ж) I: 26 (M) C: 12 (M), 12 (F)	Нет данных No data	Слизистая обо- лочка пищевода. O: биопсийный материал очагов, отрицательных при окрашивании йодом; K: аутопсийный материал Esophageal mucosa. I: biopsy material of lesions that are negative when stained with iodine; C: autopsy material	Q-FISH на тка- невых срезах	Меньшее теломерно- центромерное отношение в опытной группе Smaller telomere-centromere ratio in the intervention group	[9] 2011
	O: 43–82 (средний — 62,3) I: 43–82 (mean 62.3)	96 M (35) ALDH2*1/*1, 17 ALDH2*1/*2, 32 ADH1B*1/*2 или ADH1B*2/*2, 20 ADH1B*1/*1) 96 M (35) ALDH2*1/*1, 17 ALDH2*1/*2, 32 ADH1B*1/*2 or ADH1B*2/*2, 20 ADH1B*1/*1)	Нет данных No data		Q-FISH on tissue sections	Отсутствие различий в груп- пах с разными генотипами. Меньшая длина теломер у пациентов с большим размером очагов и множе- ственными очагами No difference in groups with different genotypes. Shorter telomere length in patients with large lesions and multiple lesions	[50] 2013
	K: 0–18 (средний — 1,8) и 50–101 (средний — 75,4); O: 48–73 (средний — 59,8) и 35–99 (средний — 63,3) C: 0–18 (mean 1.8) and 50–101 (mean 75.4); I: 48–73 (mean 59.8) and 35–99 (mean 63.3)	K: 6 M/4 Ж мо- лодых, 6 M/5 Ж среднего возраста; O: 1 — 8 M/4 Ж и 2 — 11 M/12 Ж C: 6 M/4 F young, 6 M/5 F mean age; I: 1 — 8 M/4 F and 2 — 11 M/12 F ветственно) C1: no experience with alcohol, C2: 7/2/2, 11: 4/0/2, 12: 12/2/8	K1: без опыта употребления алкоголя. K2: 7/2/2, O1: 4/0/2, O2: 12/2/8 (абстиненты, лица с умеренной и тя- желой степенью потребления, соот- ветственно) C1: no experience with alcohol, C2: 7/2/2, 11: 4/0/2, 12: 12/2/8	Слизистая обо- лочка ротовой полости после резекции или аутопсии Oral mucosa after resection or autopsy	Q-FISH на тка- невых срезах Q-FISH on tissue sections	Отсутствие различий в длине теломер у пьющих и непьющих No difference in telomere length between drinkers and non-drinkers	[45] 2020

Окончание табл. 2 | End of the Table 2

Характеристика обследованных групп Study groups	Возраст, лет Age, years	Количество и пол Number and gender	Анамнез употребле- ния алкоголя History of alcohol use	Исследованный биоматериал Studied biomaterial	Метод Method	Результат исследования Main findings	Источник, год Reference, year
(abstinent, persons with a moderate and severe degree of consumption, respectively)							
Близнецы, рождённые с 1969 по 1981 год, из исследования East Flanders Prospective Twin Survey (Бельгия) Twins born between 1969 and 1981, from East Flanders Prospective Twin Survey (Belgium)	22,8±3,2	104 М и 107 Ж 104 M and 107 F	По данным опрос- ника: 5,4±7,9 доз в неделю Based on question- naires: 5.4±7.9 doses per week	Клетки буккаль- ного эпителия Buccal epithelial cells	qPCR	Отсутствие связи между потреблением алкоголя и длиной теломера при на- личии ассоциации удвоения уровня гамма-глутамил- транспептидазы в сыво- ротке с более короткими теломерами Lack of association between alcohol consumption and telomere length when there is an association of a doubling of serum gamma- glutamyl transpeptidase level with shorter telomeres	[51] 2021
Пациенты 25 клиник Франции с 1997 по 2018 год (LICA-FR) Patients of 25 clinics in France from 1997 to 2018 (LICA-FR)	Старше 18 лет, средний — 54,8 Older than 18 years, mean 54.8	1502 пациента, 69,4% М, 76% с хронической болезнью печени, 978 с гепатоцел- люлярной карциномой 1502 patients, 69.4% M, 76% with chronic liver disease, 978 with hepatocellular carcinoma	495 пациентов с хронической болезнью печени злоупотребляли алкоголем 495 patients with chronic liver dis- ease with alcohol abuse	Опухолевые и нормальные гепатоциты Tumor and normal hepatocytes	qPCR	Злоупотребление алкого- лем как самостоятельный фактор, связанный с более короткой длиной теломер вне зависимости от пола Alcohol abuse is an independent factor associated with shorter telomeres regardless of gender	[52] 2021

Таблица 3. Различные методы определения длин теломер и их характеристика
Table 3. Methods for determining telomere length and their characteristics

Метод Method	Биоматериал (количество) Biomaterial (quantity)	Трудоёмкость (производительность) Labor intensity (productivity)	Определяемый параметр и диапазон метода Defined parameter and method range	Источник Reference
TRF	Ткань, клетки (большое) Tissue, cells (large)	Дни (средняя) Days (average)	Прямое определение средней абсолютной длины, распределение длин, 0,8–20 т.п.н. Direct determination of mean absolute length, length distribution, 0.8–20 kbp	[1]
Q-FISH/HT Q-FISH	Клетки, ткань (малое) Cells, tissue (small)	Дни (низкая/высокая) Days (low/high)	Косвенное определение средней абсолютной длины, распределение длин, ~0,1–80 т.п.н. Indirect determination of mean absolute length, length distribution, ~0.1–80 kbp	[1, 53]
Flow-FISH	Клетки (среднее) Cells (average)	Дни (высокая) Days (high)	Относительная или косвенная абсолютная средняя длина, 0,3–20 т.п.н. Relative or indirect absolute mean length, 0.3–20 kbp	[53]
STAR	Ткань, клетки (малое) Tissue, cells (small)	Часы (высокая) Hours (high)	Косвенное определение абсолютной длины отдельных теломер, распределение длин 0,2–320 т.п.н. Indirect determination of the absolute length of individual telomeres, length distribution 0.2–320 kbp	[54]
TCA	Клетки (малое) Cells (small)	Дни (средняя) Days (average)	Прямое определение абсолютной длины всех теломер Direct determination of the absolute length of all telomeres	[55]
STELA, U-STELA, TeSLA	Ткань, клетки (среднее) Tissue, cells (average)	Дни (средняя) Days (average)	Прямое определение абсолютной длины коротких теломер, распределение длин 0,4–20 т.п.н. Direct determination of the absolute length of short telomeres, length distribution 0.4–20 kbp	[1, 57]
qPCR	Ткань, клетки (малое) Tissue, cells (small)	Часы (высокая) Hours (high)	Относительная или косвенная абсолютная средняя длина, ~10–1000 т.п.н. Relative or indirect absolute mean length, ~10–1,000 kbp	[Note: 56, 58]

Примечание: HT — high-throughput, высокопроизводительный.
Note: HT — high-throughput.

исследования ассоциации потребления алкоголя с длиной теломер в соматических клетках так же, как и в лейкоцитах крови, не лишены противоречий.

Влияние на результаты методов изучения длины теломер

Важнейшим параметром теломер, наряду с последовательностью и структурой, является их длина, что определяет наличие большого разнообразия молекулярных, генетических и клеточно-биологических методов определения длины теломер, которые подробно рассмотрены в ряде работ [1, 53, 54]. Эти методы включают анализ терминальных рестрикционных фрагментов (TRF — telomere restriction fragment); количественную полимеразную цепную реакцию (qPCR — quantitative polymerase chain reaction) с относительным и абсолютным определением средней длины теломер, а также её модификацию в виде монохромной мультиплексной qPCR (MMqPCR — monochrome multiplex qPCR); количественную цифровую полимеразную цепную реакцию в реальном времени с определением абсолютной длины отдельных теломер (STAR — single telomere absolute-length rapid assay); метод анализа длины единичной теломеры STELA (single telomere length analysis) и его модификации U-STELA (universal STELA) и TeSLA (telomere shortest length assay); определение длины теломер в метафазных хромосомах при помощи флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH — fluorescent *in situ* hybridization) и количественного измерения флуоресценции (quantitative FISH, Q-FISH); определение относительной длины теломер с помощью проточной цитофлуориметрии (Flow-FISH); определение абсолютной длины методом молекулярного комбинга (TCA — telomere length combing assay) [1, 53–57].

Анализ терминальных рестрикционных фрагментов TRF представляет собой «золотой» стандарт определения длины теломер, и другие методы принято сравнивать именно с ним. Однако есть несогласованность в определении длины теломер различными методами. В частности, разница средних длин теломер по данным TRF-анализа и абсолютного определения количественной ПЦР составляет порядка 7 т.п.н. Большая длина теломер в методе TRF связана с тем, что в рестрикционные фрагменты оказываются включены высоковариабельные нетеломерные участки ДНК [58]. Наиболее распространённые методы (qPCR, TRF, Q-FISH, Flow-FISH) в основном предоставляют информацию (табл. 3 [1, 53–58]) о средней длине. Методы TeSLA и STAR обеспечивают более чувствительное, эффективное и специфическое обнаружение распределения самых коротких теломер по сравнению с другими методами измерения. Метод TeSLA позволяет оценить распределение самых коротких теломер в диапазоне от <1 до ~18 т.п.н. [56], а метод STAR — проводить оценку длин отдельных теломер в диапазоне 0,2–320 т.п.н. [54]. Однако методы TeSLA и STAR ещё не были использованы в эпидемиологических

или клинических исследованиях по влиянию алкоголя на длину теломер (см. табл. 1, 2).

Внедрение измерения длины теломер в качестве рутинного маркера в клиническую практику в настоящее время затруднено из-за ряда нерешённых преаналитических и аналитических проблем [5]. Метод STAR, вероятно, можно рассматривать в качестве наиболее перспективного для клинического применения, так как он позволяет определять абсолютную длину отдельных теломер, имеет широкий диапазон определения, приемлемую трудоёмкость и производительность, хорошую стандартизацию (см. табл. 3).

Известно, что именно самые короткие теломеры, а не теломеры средней длины, способны активировать ответы на повреждение ДНК и впоследствии запускать остановку прогрессирования клеточного цикла, называемую клеточным старением, а также они ассоциированы с повышенным риском общей смертности [5, 59]. Опубликованные в настоящее время исследования, указывающие на важные корреляции с различными патологиями, которые основаны на очень небольших различиях в средней длине теломер, должны рассматриваться с некоторой долей скептицизма, если не использовались более современные методы измерения самых коротких теломер [3]. В проанализированных в представленном обзоре работах определение уровня наиболее коротких теломер практически не проводилось или было выполнено методом TRF. В основном оценивали только среднюю относительную или абсолютную длину методами TRF, Q-FISH и qPCR (см. табл. 1). Это не позволяет сделать однозначных выводов об изменении длин теломер при потреблении алкоголя. Таким образом, будущие исследования ассоциаций длин теломер могут быть проведены с применением более современных методов (к примеру, STAR) и их сопоставления с традиционными (к примеру, TRF, qPCR), что позволит не только получить методически более точные данные, но и даст возможность проанализировать ранние исследования с учётом новых результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во многих исследованиях установлена ассоциация злоупотребления алкоголем с укорочением теломер. В целом в отношении потребления алкоголя анализ представленных в обзоре работ позволяет сделать вывод об их неоднозначности и о необходимости дополнительного изучения вопроса об ассоциации потребления алкоголя и длины теломер с применением современных методов её определения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Вклад авторов: Ан.В. Панченко и А.А. Агумава разработали концепцию обзора, выполнили анализ литературы,

подготовили табл. 1 и окончательную редакцию рукописи; Л.Е. Павлова и М.Ф. Тимина выполнили поиск и обобщение литературы по методам определения длины теломер, подготовили табл. 3; Ал.В. Панченко проводила литературный поиск, подготовила табл. 2 и составила библиографический список. Все авторы окончательно утвердили присланную в редакцию рукопись.

Authors' contribution: An.V. Panchenko and A.A. Agumava developed the concept of the study, performed systematic analysis, prepared table 1 and wrote the final version of the manuscript; L.E. Pavlova and M.F. Timina searched for and analyzed manuscripts on methods for determining the length of telomeres and prepared

table 3; Al.V. Panchenko conducted literature search, prepared table 2 and compiled the reference list. All authors approved the final version of the manuscript.

Финансирование. Исследование выполнено за счёт средств гранта Российского научного фонда и Кубанского научного фонда № 22-25-20192.

Funding sources. The study was supported by Russian Science Foundation and Kuban Science Foundation (project No. 22-25-20192).

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дмитриев П.В., Васецкий Е.С. Анализ теломерной ДНК: современные подходы и методы // *Онтогенез*. 2009. Т. 40, № 3. С. 163–184.
2. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и теломеразный комплекс. Основные клинические проявления генетического сбоя // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015. Т. 14, № 1. С. 70–77. doi: 10.15829/1728-8800-2015-1-70-77
3. Shay J.W., Wright W.E. Telomeres and telomerase: three decades of progress // *Nat Rev Genet*. 2019. Vol. 20, N 5. P. 299–309. doi: 10.1038/s41576-019-0099-1
4. Спивак И.М., Михельсон В.М., Спивак Д.Л. Длина теломер, активность теломеразы, стресс и старение // *Успехи геронтологии*. 2015. Т. 28, № 3. С. 441–448.
5. Semeraro M.D., Smith C., Kaiser M., et al. Physical activity, a modulator of aging through effects on telomere biology // *Aging (Albany NY)*. 2020. Vol. 12, N 13. P. 13803–13823. doi: 10.18632/aging.103504
6. Weischer M., Bojesen S.E., Nordestgaard B.G. Telomere shortening unrelated to smoking, body weight, physical activity, and alcohol intake: 4,576 general population individuals with repeat measurements 10 years apart // *PLoS Genet*. 2014. Vol. 10, N 3. P. e1004191. doi: 10.1371/journal.pgen.1004191
7. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet*. 2018. Vol. 392, N 10152. P. 1015–1035. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31310-2
8. Adamson S.S., Brace L.E., Kennedy B.K. Alcohol and aging: from epidemiology to mechanism // *Translational Medicine of Aging*. 2017. Vol. 1. P. 18–23. doi: 10.1016/j.tma.2017.09.001
9. Aida J., Yokoyama A., Izumiyama N., et al. Alcoholics show reduced telomere length in the oesophagus: oesophageal telomeres of alcoholics // *J Pathol*. 2011. Vol. 223, N 3. P. 410–416. doi: 10.1002/path.2817
10. Grach A. Telomere shortening mechanisms. In: *The mechanisms of DNA replication*. IntechOpen, 2013. P. 445–487. doi: 10.5772/55244
11. Tang L.J., Rios R.S., Zhang H., et al. Telomerase: a key player in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease? // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021. Vol. 15, N 7. P. 811–819. doi: 10.1080/17474124.2021.1903318
12. Dong R., Wang X., Wang L., et al. Yangonin inhibits ethanol-induced hepatocyte senescence via miR-194/FXR axis // *Eur J Pharmacol*. 2021. Vol. 890. P. 173653. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173653
13. Harpaz T., Abumock H., Beery E., et al. The effect of ethanol on telomere dynamics and regulation in human cells // *Cells*. 2018. Vol. 7, N 10. P. 169. doi: 10.3390/cells7100169
14. Needham B.L., Adler N., Gregorich S., et al. Socioeconomic status, health behavior, and leukocyte telomere length in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2002 // *Soc Sci Med*. 2013. Vol. 85. P. 1–8. doi: 10.1016/j.socscimed.2013.02.023
15. Бохан Н.А., Прокопьева В.Д., Иванова С.А., и др. Окислительный стресс и его коррекция у больных алкогольной зависимостью: итоги исследований в НИИ психического здоровья Томского НИМЦ // *Вопросы наркологии*. 2018. № 3. С. 27–59.
16. Прокопьева В.Д., Ярыгина Е.Г., Кротенко Н.М., и др. Показатели антиоксидантной системы и дофамина плазмы крови в динамике микроволновой резонансной терапии у больных алкоголизмом // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117, № 9. С. 67–70. doi: 10.17116/jnevro20171179167-70
17. Dixit S., Whooley M.A., Vittinghoff E., et al. Alcohol consumption and leukocyte telomere length // *Sci Rep*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 1404. doi: 10.1038/s41598-019-38904-0
18. Notterman D.A., Schnepel L. Telomere time-why we should treat biological age cautiously // *JAMA Netw Open*. 2020. Vol. 3, N 5. P. e204352. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.4352
19. Починкова П.А., Горбатова М.А., Наркевич А.Н., Гржибовский А.М. Обновленные краткие рекомендации по подготовке и представлению систематических обзоров: что нового в PRISMA-2020? // *Морская медицина*. 2022. Т. 8, № 2. С. 88–101. doi: 10.22328/2413-5747-2022-8-2-88-101
20. Pavanello S., Hoxha M., Dioni L., et al. Shortened telomeres in individuals with abuse in alcohol consumption // *Int J Cancer*. 2011. Vol. 129, N 4. P. 983–992. doi: 10.1002/ijc.25999
21. Fyhrquist F., Silventoinen K., Saijonmaa O., et al. Telomere length and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study // *J Hum Hypertens*. 2011. Vol. 25, N 12. P. 711–718. doi: 10.1038/jhh.2011.57
22. Kozlitina J., Garcia C.K. Red blood cell size is inversely associated with leukocyte telomere length in a large multi-ethnic population // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N 12. P. e51046. doi: 10.1371/journal.pone.0051046

23. Strandberg T.E., Strandberg A.Y., Sajjonmaa O., et al. Association between alcohol consumption in healthy midlife and telomere length in older men. The Helsinki Businessmen Study // *Eur J Epidemiol*. 2012. Vol. 27, N 10. P. 815–822. doi: 10.1007/s10654-012-9728-0
24. Sun Q., Shi L., Prescott J., et al. Healthy lifestyle and leukocyte telomere length in U.S. women // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N 5. P. e38374. doi: 10.1371/journal.pone.0038374
25. Liu J.J., Prescott J., Giovannucci E., et al. One-carbon metabolism factors and leukocyte telomere length // *Am J Clin Nutr*. 2013. Vol. 97, N 4. P. 794–799. doi: 10.3945/ajcn.112.051557
26. Bendix L., Thinggaard M., Fenger M., et al. Longitudinal changes in leukocyte telomere length and mortality in humans // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014. Vol. 69, N 2. P. 231–239. doi: 10.1093/gerona/glt153
27. Raymond A.R., Norton G.R., Sareli P., et al. Relationship between average leukocyte telomere length and the presence or severity of idiopathic dilated cardiomyopathy in black Africans // *Eur J Heart Fail*. 2013. Vol. 15, N 1. P. 54–60. doi: 10.1093/eurjhf/hfs147
28. von Känel R., Malan N.T., Hamer M., et al. Comparison of telomere length in black and white teachers from South Africa: the sympathetic activity and ambulatory blood pressure in Africans study // *Psychosom Med*. 2015. Vol. 77, N 1. P. 26–32. doi: 10.1097/PSY.0000000000000123
29. von Känel R., Bruwer E.J., Hamer M., et al. Association between objectively measured physical activity, chronic stress and leukocyte telomere length // *J Sports Med Phys Fitness*. 2017. Vol. 57, N 10. P. 1349–1358. doi: 10.23736/S0022-4707.16.06426-4
30. de Rooij S.R., van Pelt A.M., Ozanne S.E., et al. Prenatal undernutrition and leukocyte telomere length in late adulthood: the Dutch famine birth cohort study // *Am J Clin Nutr*. 2015. Vol. 102, N 3. P. 655–660. doi: 10.3945/ajcn.115.112326
31. Shin C., Baik I. Associations between alcohol consumption and leukocyte telomere length modified by a common polymorphism of *ALDH2* // *Alcohol Clin Exp Res*. 2016. Vol. 40, N 4. P. 765–771. doi: 10.1111/acer.13005
32. Wang H., Kim H., Baik I. Associations of alcohol consumption and alcohol flush reaction with leukocyte telomere length in Korean adults // *Nutr Res Pract*. 2017. Vol. 11, N 4. P. 334–339. doi: 10.4162/nrp.2017.11.4.334
33. Latifovic L., Peacock S.D., Massey T.E., King W.D. The influence of alcohol consumption, cigarette smoking, and physical activity on leukocyte telomere length // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016. Vol. 25, N 2. P. 374–380. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1364
34. Révész D., Milaneschi Y., Terpstra E.M., Penninx B.W. Baseline biopsychosocial determinants of telomere length and 6-year attrition rate // *Psychoneuroendocrinology*. 2016. Vol. 67. P. 153–162. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.02.007
35. Williams D.M., Buxton J.L., Kantomaa M.T., et al. Associations of leukocyte telomere length with aerobic and muscular fitness in young adults // *Am J Epidemiol*. 2017. Vol. 185, N 7. P. 529–537. doi: 10.1093/aje/kww123
36. Pavanello S., Carta A., Mastrangelo G., et al. Relationship between telomere length, genetic traits and environmental/occupational exposures in bladder cancer risk by structural equation modelling // *Int J Environ Res Public Health*. 2017. Vol. 15, N 1. P. 5. doi: 10.3390/ijerph15010005
37. Shen G., Huang J.Y., Huang Y.Q., Feng Y.Q. The Relationship between telomere length and cancer mortality: data from the 1999–2002 National Healthy and Nutrition Examination Survey (NHANES) // *J Nutr Health Aging*. 2020. Vol. 24, N 1. P. 9–15. doi: 10.1007/s12603-019-1265-z
38. Yamaki N., Matsushita S., Hara S., et al. Telomere shortening in alcohol dependence: roles of alcohol and acetaldehyde // *Journal of Psychiatric Research*. 2019. Vol. 109. P. 27–32. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.11.007
39. Martins de Carvalho L., Wiers C.E., Manza P., et al. Effect of alcohol use disorder on cellular aging // *Psychopharmacology*. 2019. Vol. 236, N 11. P. 3245–3255. doi: 10.1007/s00213-019-05281-5
40. Opstad T.B., Kalstad A.A., Holte K.B., et al. Shorter leukocyte telomere lengths in healthy relatives of patients with coronary heart disease // *Rejuvenation Res*. 2020. Vol. 23, N 4. P. 324–332. doi: 10.1089/rej.2019.2258
41. Honkonen M., Vääräniemi K., Sajjonmaa O., et al. Leukocyte telomere length is inversely associated with arterial wave reflection in 566 normotensive and never-treated hypertensive subjects // *Aging (Albany NY)*. 2020. Vol. 12, N 12. P. 12376–12392. doi: 10.18632/aging.103459
42. Ahiawodzi P., Fitzpatrick A.L., Djousse L., et al. Non-esterified fatty acids and telomere length in older adults: The Cardiovascular Health Study // *Metabol Open*. 2020. Vol. 8. P. 100058. doi: 10.1016/j.metop.2020.100058
43. Vyas C.M., Ogata S., Reynolds C.F., et al. Telomere length and its relationships with lifestyle and behavioural factors: variations by sex and race/ethnicity // *Age Ageing*. 2021. Vol. 50, N 3. P. 838–846. doi: 10.1093/ageing/afaa186
44. Bountziouka V., Musicha C., Allara E., et al. Modifiable traits, healthy behaviours, and leukocyte telomere length: a population-based study in UK Biobank // *Lancet Healthy Longev*. 2022. Vol. 3, N 5. P. e321–e331. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00072-1
45. Aida J., Yokoyama A., Hara S., et al. Telomere shortening in the oral epithelium in relation to alcohol intake, alcohol dehydrogenase (ADH-1B), and acetaldehyde dehydrogenase (ALDH-2) genotypes and clinicopathologic features // *J Oral Pathol Med*. 2020. Vol. 49, N 1. P. 82–90. doi: 10.1111/jop.12947
46. Li J., Guan Y., Akhtar F., et al. The association between alcohol consumption and telomere length: a meta-analysis focusing on observational studies // *bioRxiv*. 2018. P. 374280. doi: 10.1101/374280
47. Maugeri A., Barchitta M., Magnano San Lio R., et al. The effect of alcohol on telomere length: a systematic review of epidemiological evidence and a pilot study during pregnancy // *Int J Environ Res Public Health*. 2021. Vol. 18, N 9. P. 5038. doi: 10.3390/ijerph18095038
48. Stefler D., Malyutina S., Maximov V., et al. Leukocyte telomere length and risk of coronary heart disease and stroke mortality: prospective evidence from a Russian cohort // *Sci Rep*. 2018. Vol. 8, N 1. P. 16627. doi: 10.1038/s41598-018-35122-y
49. <https://www.who.int/> World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018 [Internet]. Geneva : WHO, 2018. 450 p. Доступ по ссылке: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>

50. Aida J., Yokoyama A., Shimomura N., et al. Telomere shortening in the esophagus of Japanese alcoholics: relationships with chromoendoscopic findings, ALDH2 and ADH1B genotypes and smoking history // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 5. P. e63860. doi: 10.1371/journal.pone.0063860
51. Bijnens E.M., Derom C., Thiery E., et al. Serum gamma-glutamyl transferase, a marker of alcohol intake, is associated with telomere length and cardiometabolic risk in young adulthood // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11, N 1. P. 12407. doi: 10.1038/s41598-021-91987-6
52. Ningarhari M., Caruso S., Hirsch T.Z., et al. Telomere length is key to hepatocellular carcinoma diversity and telomerase addiction is an actionable therapeutic target // *J Hepatol*. 2021. Vol. 74, N 5. P. 1155–1166. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.052
53. Дёмина И.А., Семченкова А.А., Кагирова З.Р., Попов А.М. Измерение абсолютной длины теломер методом проточной цитометрии // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018. Т. 17, № 4. С. 68–74. doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-68-74
54. Luo Y., Viswanathan R., Hande M.P., et al. Massively parallel single-molecule telomere length measurement with digital real-time PCR // *Sci Adv*. 2020. Vol. 6, N 34. P. eabb7944. doi: 10.1126/sciadv.abb7944
55. Kahl V.F.S., Allen J.A.M., Nelson C.B., et al. Telomere length measurement by molecular combing // *Front Cell Dev Biol*. 2020. Vol. 8. P. 493. doi: 10.3389/fcell.2020.00493
56. Lai T.P., Zhang N., Noh J., et al. A method for measuring the distribution of the shortest telomeres in cells and tissues // *Nat Commun*. 2017. Vol. 8, N 1. P. 1356. doi: 10.1038/s41467-017-01291-z
57. Cawthon R.M. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method // *Nucleic Acids Res*. 2009. Vol. 37, N 3. P. e21. doi: 10.1093/nar/gkn1027
58. O'Callaghan N.J., Fenech M. A quantitative PCR method for measuring absolute telomere length // *Biol Proced Online*. 2011. Vol. 13, N 1. P. 3. doi: 10.1186/1480-9222-13-3
59. Hemann M.T., Strong M.A., Hao L.Y., Greider C.W. The shortest telomere, not average telomere length, is critical for cell viability and chromosome stability // *Cell*. 2001. Vol. 107, N 1. P. 67–77. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00504-9

REFERENCES

1. Dmitriev P.V., Vaseckij E.C. Analiz telomernoj DNK: sovremennye podhody i metody. *Ontogenez*. 2009;40(3):163–184. (In Russ).
2. Drapkina O.M., Shepel R.N. Telomeres and telomerase complex. The main clinical manifestation of genetic malfunctioning. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(1):70–77. (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-2015-1-70-77
3. Shay J.W., Wright W.E. Telomeres and telomerase: three decades of progress. *Nat Rev Genet*. 2019;20(5):299–309. doi: 10.1038/s41576-019-0099-1
4. Spivak I.M., Mikhelson V.M., Spivak D.L. Telomere length, telomerase activity, stress and aging. *Advances in Gerontology*. 2015;28(3):441–448. (In Russ).
5. Semeraro M.D., Smith C., Kaiser M., et al. Physical activity, a modulator of aging through effects on telomere biology. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(13):13803–13823. doi: 10.18632/aging.103504
6. Weischer M., Bojesen S.E., Nordestgaard B.G. Telomere shortening unrelated to smoking, body weight, physical activity, and alcohol intake: 4,576 general population individuals with repeat measurements 10 years apart. *PLoS Genet*. 2014;10(3):e1004191. doi: 10.1371/journal.pgen.1004191
7. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392(10152):1015–1035. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31310-2
8. Adamson S.S., Brace L.E., Kennedy B.K. Alcohol and aging: from epidemiology to mechanism. *Translational Medicine of Aging*. 2017;1:18–23. doi: 10.1016/j.tma.2017.09.001
9. Aida J., Yokoyama A., Izumiyama N., et al. Alcoholics show reduced telomere length in the oesophagus: oesophageal telomeres of alcoholics. *J Pathol*. 2011;223(3):410–416. doi: 10.1002/path.2817
10. Grach A. Telomere shortening mechanisms. In: Stuart D, editor. *The mechanisms of DNA replication*. IntechOpen; 2013. P. 445–487. doi: 10.5772/55244
11. Tang L.J., Rios R.S., Zhang H., et al. Telomerase: a key player in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(7):811–819. doi: 10.1080/17474124.2021.1903318
12. Dong R., Wang X., Wang L., et al. Yangonin inhibits ethanol-induced hepatocyte senescence via miR-194/FXR axis. *Eur J Pharmacol*. 2021;890:173653. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173653
13. Harpaz T., Abumock H., Beery E., et al. The effect of ethanol on telomere dynamics and regulation in human cells. *Cells*. 2018;7(10):169. doi: 10.3390/cells7100169
14. Needham B.L., Adler N., Gregorich S., et al. Socioeconomic status, health behavior, and leukocyte telomere length in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2002. *Soc Sci Med*. 2013;85:1–8. doi: 10.1016/j.socscimed.2013.02.023
15. Bohan N.A., Prokopenko V.D., Ivanova S.A., et al. Oxidative stress and its correction in patients with alcohol dependence: results from research at the mental health research institute of the Tomsk National Research Medical Center. *Journal of Addiction Problems*. 2018;163(3):27–59. (In Russ).
16. Prokopenko V.D., Yarygina E.G., Krotenko N.M., et al. Indices of the antioxidant system and dopamine in blood plasma in the dynamics of microwave resonance therapy in patients with alcoholism. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(9):67–70. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20171179167-70
17. Dixit S., Whoolley M.A., Vittinghoff E., et al. Alcohol consumption and leukocyte telomere length. *Sci Rep*. 2019;9(1):1404. doi: 10.1038/s41598-019-38904-0

18. Notterman DA, Schnepher L. Telomere time-why we should treat biological age cautiously. *JAMA Netw Open*. 2020;3(5):e204352. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.4352
19. Pochinkova PA, Gorbatova MA, Narkevich AN, Grijbovski AM. Updated brief recommendations on writing and presenting systematic reviews: what's new in PRISMA-2020 guidelines? *Marine Medicine*. 2022;8(2):88–101. (In Russ). doi: 10.22328/2413-5747-2022-8-2-88-101
20. Pavanello S, Hoxha M, Dioni L, et al. Shortened telomeres in individuals with abuse in alcohol consumption. *Int J Cancer*. 2011;129(4):983–992. doi: 10.1002/ijc.25999
21. Fyhrquist F, Silventoinen K, Saijonmaa O, et al. Telomere length and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Hum Hypertens*. 2011;25(12):711–718. doi: 10.1038/jhh.2011.57
22. Kozlitina J, Garcia CK. Red blood cell size is inversely associated with leukocyte telomere length in a large multi-ethnic population. *PLoS One*. 2012;7(12):e51046. doi: 10.1371/journal.pone.0051046
23. Strandberg TE, Strandberg AY, Saijonmaa O, et al. Association between alcohol consumption in healthy midlife and telomere length in older men. The Helsinki Businessmen Study. *Eur J Epidemiol*. 2012;27(10):815–822. doi: 10.1007/s10654-012-9728-0
24. Sun Q, Shi L, Prescott J, et al. Healthy lifestyle and leukocyte telomere length in U.S. women. *PLoS One*. 2012;7(5):e38374. doi: 10.1371/journal.pone.0038374
25. Liu JJ, Prescott J, Giovannucci E, et al. One-carbon metabolism factors and leukocyte telomere length. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(4):794–799. doi: 10.3945/ajcn.112.051557
26. Bendix L, Thinggaard M, Fenger M, et al. Longitudinal changes in leukocyte telomere length and mortality in humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(2):231–239. doi: 10.1093/gerona/glt153
27. Raymond AR, Norton GR, Sareli P, et al. Relationship between average leucocyte telomere length and the presence or severity of idiopathic dilated cardiomyopathy in black Africans. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(1):54–60. doi: 10.1093/eurjhf/hfs147
28. von Känel R, Malan NT, Hamer M, et al. Comparison of telomere length in black and white teachers from South Africa: the sympathetic activity and ambulatory blood pressure in Africans study. *Psychosom Med*. 2015;77(1):26–32. doi: 10.1097/PSY.0000000000000123
29. von Känel R, Bruwer EJ, Hamer M, et al. Association between objectively measured physical activity, chronic stress and leukocyte telomere length. *J Sports Med Phys Fitness*. 2017;57(10):1349–1358. doi: 10.23736/S0022-4707.16.06426-4
30. de Rooij SR, van Pelt AM, Ozanne SE, et al. Prenatal undernutrition and leukocyte telomere length in late adulthood: the Dutch famine birth cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(3):655–660. doi: 10.3945/ajcn.115.112326
31. Shin C, Baik I. Associations between alcohol consumption and leukocyte telomere length modified by a common polymorphism of *ALDH2*. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016;40(4):765–771. doi: 10.1111/acer.13005
32. Wang H, Kim H, Baik I. Associations of alcohol consumption and alcohol flush reaction with leukocyte telomere length in Korean adults. *Nutr Res Pract*. 2017;11(4):334–339. doi: 10.4162/nrp.2017.11.4.334
33. Latifovic L, Peacock SD, Massey TE, King WD. The influence of alcohol consumption, cigarette smoking, and physical activity on leukocyte telomere length. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(2):374–380. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1364
34. Révész D, Milanecchi Y, Terpstra EM, Penninx BW. Baseline biopsychosocial determinants of telomere length and 6-year attrition rate. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;67:153–162. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.02.007
35. Williams DM, Buxton JL, Kantamäa MT, et al. Associations of leukocyte telomere length with aerobic and muscular fitness in young adults. *Am J Epidemiol*. 2017;185(7):529–537. doi: 10.1093/aje/kww123
36. Pavanello S, Carta A, Mastrangelo G, et al. Relationship between telomere length, genetic traits and environmental/occupational exposures in bladder cancer risk by structural equation modeling. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(1):5. doi: 10.3390/ijerph15010005
37. Shen G, Huang JY, Huang YQ, Feng YQ. The Relationship between telomere length and cancer mortality: data from the 1999–2002 National Healthy and Nutrition Examination Survey (NHANES). *J Nutr Health Aging*. 2020;24(1):9–15. doi: 10.1007/s12603-019-1265-z
38. Yamaki N, Matsushita S, Hara S, et al. Telomere shortening in alcohol dependence: roles of alcohol and acetaldehyde. *J Psychiatr Res*. 2019;109:27–32. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.11.007
39. Martins de Carvalho L, Wiers CE, Manza P, et al. Effect of alcohol use disorder on cellular aging. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019;236(11):3245–3255. doi: 10.1007/s00213-019-05281-5
40. Opstad TB, Kalstad AA, Holte KB, et al. Shorter leukocyte telomere lengths in healthy relatives of patients with coronary heart disease. *Rejuvenation Res*. 2020;23(4):324–332. doi: 10.1089/rej.2019.2258
41. Honkonen M, Vääräniemi K, Saijonmaa O, et al. Leukocyte telomere length is inversely associated with arterial wave reflection in 566 normotensive and never-treated hypertensive subjects. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(12):12376–12392. doi: 10.18632/aging.103459
42. Ahiawodji P, Fitzpatrick AL, Djousse L, et al. Non-esterified fatty acids and telomere length in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Metabol Open*. 2020;8:100058. doi: 10.1016/j.metop.2020.100058
43. Vyas CM, Ogata S, Reynolds CF, et al. Telomere length and its relationships with lifestyle and behavioural factors: variations by sex and race/ethnicity. *Age Ageing*. 2021;50(3):838–846. doi: 10.1093/ageing/afaa186
44. Bountziouka V, Musicha C, Allara E, et al. Modifiable traits, healthy behaviours, and leukocyte telomere length: a population-based study in UK Biobank. *Lancet Healthy Longev*. 2022;3(5):e321–e331. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00072-1
45. Aida J, Yokoyama A, Hara S, et al. Telomere shortening in the oral epithelium in relation to alcohol intake, alcohol dehydrogenase (ADH-1B), and acetaldehyde dehydrogenase (ALDH-2) genotypes and clinicopathologic features. *J Oral Pathol Med*. 2020;49(1):82–90. doi: 10.1111/jop.12947
46. Li J, Guan Y, Akhtar F, et al. The association between alcohol consumption and telomere length: a meta-analysis focusing on observational studies. *bioRxiv*. 2018;374280. doi: 10.1101/374280

47. Maugeri A, Barchitta M, Magnano San Lio R, et al. The effect of alcohol on telomere length: a systematic review of epidemiological evidence and a pilot study during pregnancy. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9):5038. doi: 10.3390/ijerph18095038
48. Stefler D, Malyutina S, Maximov V, et al. Leukocyte telomere length and risk of coronary heart disease and stroke mortality: prospective evidence from a Russian cohort. *Sci Rep*. 2018;8(1):16627. doi: 10.1038/s41598-018-35122-y
49. <https://www.who.int/> World Health Organization. *Global status report on alcohol and health 2018* [Internet]. Geneva: WHO; 2018. 450 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>
50. Aida J, Yokoyama A, Shimomura N, et al. Telomere shortening in the esophagus of Japanese alcoholics: relationships with chromoendoscopic findings, ALDH2 and ADH1B genotypes and smoking history. *PLoS One*. 2013;8(5):e63860. doi: 10.1371/journal.pone.0063860
51. Bijlens EM, Derom C, Thiery E, et al. Serum gamma-glutamyl transferase, a marker of alcohol intake, is associated with telomere length and cardiometabolic risk in young adulthood. *Sci Rep*. 2021;11(1):12407. doi: 10.1038/s41598-021-91987-6
52. Ningarhari M, Caruso S, Hirsch TZ, et al. Telomere length is key to hepatocellular carcinoma diversity and telomerase addiction is an actionable therapeutic target. *J Hepatol*. 2021;74(5):1155–1166. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.052
53. Demina IA, Semchenkova AA, Kagirowa ZR, Popov AM. Flow cytometric measurement of absolute telomere length. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2018;17(4):68–74. (In Russ). doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-68-74
54. Luo Y, Viswanathan R, Hande MP, et al. Massively parallel single-molecule telomere length measurement with digital real-time PCR. *Sci Adv*. 2020;6(34):eabb7944. doi: 10.1126/sciadv.abb7944
55. Kahl VFS, Allen JAM, Nelson CB, et al. Telomere length measurement by molecular combing. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:493. doi: 10.3389/fcell.2020.00493
56. Lai TP, Zhang N, Noh J, et al. A method for measuring the distribution of the shortest telomeres in cells and tissues. *Nat Commun*. 2017;8(1):1356. doi: 10.1038/s41467-017-01291-z
57. Cawthon RM. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Res*. 2009;37(3):e21. doi: 10.1093/nar/gkn1027
58. O'Callaghan NJ, Fenech M. A quantitative PCR method for measuring absolute telomere length. *Biol Proced Online*. 2011;13(1):3. doi: 10.1186/1480-9222-13-3
59. Hemann MT, Strong MA, Hao LY, Greider CW. The shortest telomere, not average telomere length, is critical for cell viability and chromosome stability. *Cell*. 2001;107(1):67–77. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00504-9

ОБ АВТОРАХ

***Панченко Андрей Владимирович**, д.м.н.,
главный научный сотрудник;
адрес: Россия, 354376, Сочи, село Весёлое, ул. Мира, стр. 177;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5346-7646>;
eLibrary SPIN: 4741-1855;
e-mail: ando_pan@mail.ru

Агумава Аслан Анзорович, к.б.н.,
ведущий научный сотрудник;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2675-4057>;
eLibrary SPIN: 5103-6356;
e-mail: aslan39@yandex.ru

Павлова Лаура Евгеньевна, научный сотрудник;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0638-0986>;
eLibrary SPIN: 1437-4004;
e-mail: pavlova_laura@mail.ru

Панченко Алла Вячеславовна, к.м.н.,
ведущий научный сотрудник;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1294-751X>;
eLibrary SPIN: 6426-5271;
e-mail: shmaliy.a.v@gmail.com

Тимина Мария Филипповна, младший научный сотрудник;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1916-238X>;
eLibrary SPIN: 2506-1965;
e-mail: free_marshmallows@mail.ru

AUTHORS INFO

***Andrey V. Panchenko**, MD, Dr. Sci. (Med.),
chief research associate;
address: 177 Mira street, village Vesjoloe, 354376, Sochi, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5346-7646>;
eLibrary SPIN: 4741-1855;
e-mail: ando_pan@mail.ru

Aslan A. Agumava, MD, Cand. Sci. (Biol.),
leader research associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2675-4057>;
eLibrary SPIN: 5103-6356;
e-mail: aslan39@yandex.ru

Laura E. Pavlova, research associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0638-0986>;
eLibrary SPIN: 1437-4004;
e-mail: pavlova_laura@mail.ru

Alla V. Panchenko, MD, Cand. Sci. (Med.),
leader research associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1294-751X>;
eLibrary SPIN: 6426-5271;
e-mail: shmaliy.a.v@gmail.com

Maria F. Timina, junior research associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1916-238X>;
eLibrary SPIN: 2506-1965;
e-mail: free_marshmallows@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109363>

Оценка метаболической активности и энергетической обеспеченности лимфоцитов периферической крови

О.В. Зубаткина, Л.К. Добродеева, А.В. Самодова, С.Д. Круглов

Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лавёрова, Архангельск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Т-клетки способны изменять свой метаболизм в ответ на активационные сигналы. В состоянии покоя Т-клетки преимущественно используют для своих энергетических нужд окисление высших жирных кислот и окислительное фосфорилирование в митохондриях, а после активации переходят на аэробный гликолиз и глутаминолиз, используя в качестве субстратов глюкозу и глутамин соответственно.

Цель. Определение метаболической активности и энергообеспеченности лимфоцитов периферической крови у практически здоровых северян путём установления внутриклеточного содержания HIF-1 α (гипоксией индуцируемого фактора 1- α), SIRT3 (сиртуина 3) и АТФ (аденозинтрифосфата).

Материалы и методы. Обследованы 39 волонтеров — жителей Архангельской области (23 женщины и 16 мужчин, возраст от 23 до 62 лет), у которых определяли общее количество лимфоцитов в периферической крови с проведением CD-типирования лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD71⁺) методом непрямой иммунопероксидазной реакции, в лизате лимфоцитов определяли содержание HIF-1 α и SIRT3 методом иммуноферментного анализа, концентрацию АТФ методом люминесцентного анализа с использованием люциферин-люциферазной реакции. Статистическую обработку результатов исследования проводили в программе Statistica 10.0, применяли кластерный анализ с использованием метода k-средних, вычисляли средние значения (M), стандартное отклонение (SD); нормальность распределения оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова и Лиллиефорса, вычисляли t-критерий Стьюдента, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Установлено, что у обследованных волонтеров метаболическая активность лимфоцитов, связанная с HIF-1 α -регуляцией, статистически значимо различается, при этом в группе с более низким общим количеством лимфоцитов и их субпопуляций (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD71⁺) наблюдается преимущественная гликолитическая направленность метаболизма и более высокий уровень энергообеспеченности клеток.

Заключение. Метаболическая активность, о которой можно судить по соотношению HIF-1 α /SIRT3, и энергетическая обеспеченность лимфоцитов оказывают существенное влияние на их дифференцировку, пролиферацию и функционирование.

Ключевые слова: лимфоциты; иммунометаболизм; сиртуин 3; гипоксией индуцируемый фактор 1 α ; аденозинтрифосфат.

Как цитировать:

Зубаткина О.В., Добродеева Л.К., Самодова А.В., Круглов С.Д. Оценка метаболической активности и энергетической обеспеченности лимфоцитов периферической крови // Экология человека. 2022. Т. 29, № 12. С. 855–863. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109363>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109363>

Assessment of metabolic activity and energy supply of peripheral blood lymphocytes

Ol'ga V. Zubatkina, Liliya K. Dobrodeeva, Anna V. Samodova, Sergej D. Kruglov

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Arkhangelsk, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: T-cells have the capability to change their metabolism in response to activation signals. Resting T-cells primarily use the oxidation of higher fatty acids and oxidative phosphorylation in mitochondria for their energy needs, whereas activated T-cells switch to aerobic glycolysis and glutaminolysis, using glucose, and glutamine as substrates, respectively.

AIM: To determine the metabolic activity and energy supply of peripheral blood lymphocytes in predominantly healthy northerners by measuring the intracellular content of HIF-1 α (hypoxia-induced factor 1 α), SIRT3 (sirtuin 3), and ATP (adenosine triphosphate).

MATERIALS AND METHODS: 39 volunteers, residents of the Arkhangelsk region (23 women and 16 men, 23–62 years old), were selected, and examined for this experiment. We established the total number of peripheral blood lymphocytes with CD-typing of lymphocytes (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD71⁺) by indirect immunoperoxidase reactions, the content of HIF-1 α and SIRT3 in the lymphocyte lysate employing enzyme immunoassay, the concentration of ATP by luminescent analysis through luciferin-luciferase reaction. Statistical analysis was conducted in "Statistica 10.0", cluster analysis was applied using the k-means method. Mean values (M) and standard deviations (SD) were calculated, the normal distribution was tested by the Kolmogorov–Smirnov and Lilliefors criterion. Student's t-test was calculated, and the differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS: The study revealed that the metabolic activity of lymphocytes associated with HIF-1 α regulation differs significantly in the examined volunteers, while in the group with a lower total number of lymphocytes and their subpopulations (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD71⁺) there is a predominant glycolytic orientation of metabolism with proliferated cells energy supply.

CONCLUSION: Metabolic activity which can be determined by the HIF-1 α /SIRT3 ratio, and the energy supply of lymphocytes have a substantial impact on their differentiation, proliferation, and functioning.

Keywords: lymphocytes; immunometabolism; sirtuin 3; hypoxia-induced factor 1 α ; adenosine triphosphate.

To cite this article:

Zubatkina OV, Dobrodeeva LK, Samodova AV, Kruglov SD. Assessment of metabolic activity and energy supply of peripheral blood lymphocytes. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2022;29(12):855–863. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109363>

Received: 15.07.2022

Accepted: 25.11.2022

Published online: 16.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Метаболическая активность с превалированием тех или иных путей наработки аденозинтрифосфата (АТФ) — аэробного гликолиза, глутаминолиза, окислительного фосфорилирования — определяет функционирование Т-клеток, обеспечивает развитие всех этапов Т-клеточного адаптивного ответа: от реагирования до формирования клеток памяти и истощения клеточного пула. В период дифференцировки и активной пролиферации Т-клеток для удовлетворения их возросших энергетических потребностей происходит так называемое метаболическое перепрограммирование [1], которое характеризуется повышенным поглощением нутриентов, высоким уровнем аэробного гликолиза, увеличением глутаминолиза, делением и слиянием митохондрий [2–4]. В процессе Т-клеточной экспансии наблюдается перераспределение митохондрий в иммунные синапсы и локальное увеличение концентрации АТФ [5]. Известно, что находящиеся в метаболическом покое наивные Т-клетки для поддержания своего функционального состояния при минимальном поглощении нутриентов преимущественно используют высокоэффективный по продукции АТФ путь окислительного фосфорилирования (OXPHOS, oxidative phosphorylation) в митохондриях [3]. В противоположность этому антиген-активированные клетки переходят на максимальное поглощение нутриентов с активацией аэробного гликолиза [6], который является более быстрым, но менее эффективным по сравнению с OXPHOS путём продукции АТФ. Несмотря на сокращение участия в производстве энергии, роль митохондрий в активированных Т-клетках остаётся значимой для обеспечения критически важных в период роста и пролиферации процессов синтеза липидов, белков, формирования одноуглеродных группировок, поддержания внутриклеточного гомеостаза кальция и других [7, 8]. Кроме того, митохондрии вовлечены в метаболическую перестройку и координируют дифференцировку Т-клеток посредством ключевых метаболитов и побочных продуктов обмена. Так, пролиферативная активность Т-клеток стимулируется активными формами кислорода (ROS, reactive oxygen species), образующимися в процессе тканевого дыхания [9]. Нарастание митохондриального пула характерно для Т-клеток памяти, которым для функционирования требуется высокая активность митохондрий [10, 11].

Контроль метаболической активности Т-клеток осуществляется с помощью механизмов внутриклеточного сигналинга. К ним относятся регуляция гликолиза с помощью гипоксией индуцируемого фактора 1 (HIF-1, hypoxia inducible factor 1) и контроль работы митохондрий с участием белка с деацетилазной активностью сиртуина 3 (sirtuin 3, SIRT3). Так, SIRT3 влияет на проницаемость митохондриальной мембраны, стимулирует работу цикла трикарбоновых кислот и цепи переноса электронов (ETC, electron transport chain), повышает эффективность

OXPHOS [12]. Путь HIF-1-сигналинга способствует повышению экспрессии генов белков-участников гликолиза: мембранных транспортеров глюкозы (Glut1, 4) [13], многих гликолитических ферментов [14], монокарбоксилатного переносчика 4 [15], что ведёт к повышению интенсивности гликолитического потока за счёт увеличения поступления глюкозы в клетку, скорости её окисления до пирувата, превращения пирувата в лактат и, наконец, выхода лактата из клетки. Интересно, что при негативном влиянии на митохондриальную продукцию АТФ в процессе OXPHOS HIF-1 оказывает позитивный эффект в отношении пластической роли митохондрий в период пролиферативной активности Т-клеток [16, 17]. Механизмы регулирования и варианты взаимодействия путей внутриклеточного сигналинга, роль ключевых метаболитов и молекулярных сенсоров в функционировании лимфоцитов периферической крови в настоящее время активно изучаются.

Целью исследования стало определение метаболической активности и энергообеспеченности лимфоцитов периферической крови у практически здоровых северян путем установления внутриклеточного содержания HIF-1 α , SIRT3 и АТФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Участниками исследования стали 39 волонтеров — практически здоровых жителей Архангельска и области, среди которых было 16 мужчин и 23 женщины (возраст — от 23 до 62 лет). Все волонтеры дали добровольное информированное согласие на участие в обследовании, которое проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2013). У волонтеров утром натощак забирали венозную кровь, далее выделяли лимфоцитарную фракцию крови, в которой определяли исследуемые параметры.

CD-типирование лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD71⁺) проводили методом непрямой иммунопероксидазной реакции (реактивы производства ООО «Сорбент», Россия). В лизате лимфоцитов определяли содержание HIF-1 α и SIRT3 методом твердофазного иммуноферментного анализа на автоматическом иммуноферментном анализаторе Evolis (BioRad, Германия) с использованием реагентов фирмы Cloud-Clone (США). Перед лизированием предварительно определяли концентрацию лимфоцитов во взвеси на автоматическом анализаторе XS 500i (Systex Corporation, Япония). Лизис проводили с помощью лизирующего раствора производства Cloud-Clone (США) согласно прилагаемой к набору инструкции. Концентрацию АТФ измеряли на люминометре с использованием люциферин-люциферазной реакции (набор реагентов производства «Люмтек», Россия).

Статистическую обработку результатов исследования выполняли в программе Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). В модуле «многомерный разведочный анализ»

выделяли кластерные группы с использованием метода *k*-средних. В модуле «описательные статистики» вычисляли средние значения (*M*), стандартное отклонение (*SD*), для проверки данных на нормальность распределения использовали критерий нормальности Колмогорова–Смирнова и Лиллиефорса. При распределении, близком к нормальному, для сравнения результатов вычисляли *t*-критерий Стьюдента, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. В модуле «графика» вычерчивали 3М-графики поверхностей (в осях XYZ) и последовательные 2М-графики для нескольких показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Был установлен характер флуктуаций значений определяемых показателей с помощью построенных последовательно и без перекрытия 2М-графиков, которые включали все определяемые случаи (рис. 1). Отображённый результат наложения графиков отражает односторонненность колебаний содержания клеток $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD71^+$ и концентраций внутриклеточных регуляторов ($HIF-1\alpha$, $SIRT3$). Визуализация зависимости от уровня регуляторов метаболизма изменений количества лимфоцитов с рецепторами $CD3$, $CD4$, $CD8$, $CD71$ была получена с помощью статистических 3М-графиков поверхностей,

построенных в осях XYZ, где *X* — концентрация $SIRT3$, *Y* — концентрация $HIF-1\alpha$ и *Z* — содержание лимфоцитов (рис. 2). Как видно из графиков, наибольшие количества лимфоцитов с каждым из определяемых дифференцировочных антигенов наблюдаются на высоте концентраций регуляторов метаболизма, при этом график, отражающий содержание клеток $CD4^+$ (рис. 2, *b*), имеет сдвиг высоты площади поверхности в сторону оси *Y* ($HIF-1\alpha$), что указывает на выраженную зависимость от гликолитического пути метаболизма.

Проведённый кластерный анализ с использованием метода *k*-средних позволил выделить две группы из числа обследуемых, которые имели статистически значимые различия по всем изучаемым иммунным показателям и $HIF-1\alpha$, в то время как в отношении $SIRT3$ таких различий выявлено не было (табл. 1). Следует отметить, что в группе 1 ($n=15$) при статистически более низких по сравнению с группой 2 ($n=24$) количественных показателях лимфоцитарного пула рассчитанное отношение $HIF-1\alpha$ к $SIRT3$ было в 1,9 раза больше, как и концентрация внутриклеточного АТФ. Последняя в среднем составила 3,71 (1,319) и 1,25 (0,387) мкмоль/ 10^6 клеток ($p < 0,0001$) в группах 1 и 2 соответственно. Зависимость между соотношением $HIF-1\alpha/SIRT3$ и АТФ отображена в виде пропорций на круговой диаграмме с выносом

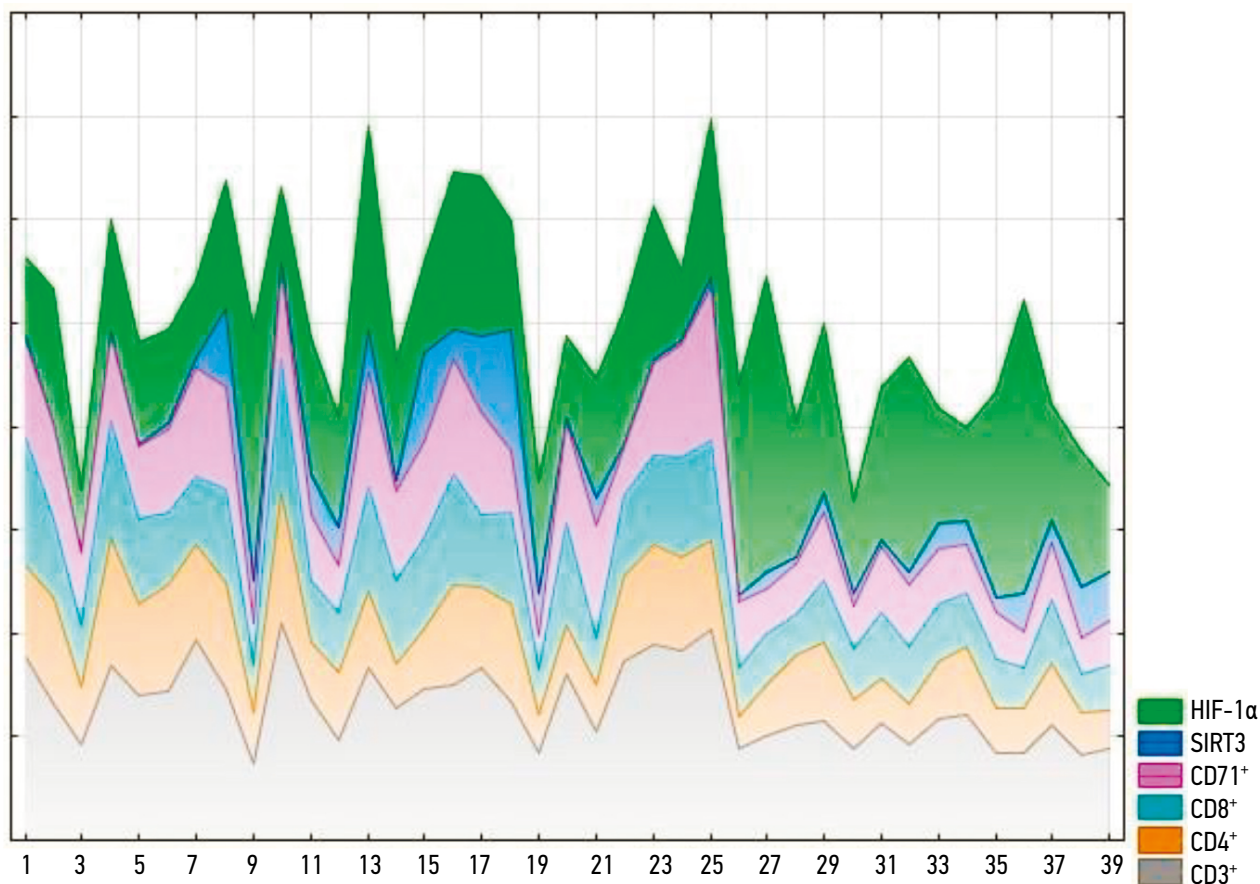


Рис. 1. Последовательные/наложенные графики переменных $HIF-1\alpha$, $SIRT3$, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD71^+$.

Fig. 1. Sequential/overlayed plots of variables $HIF-1\alpha$, $SIRT3$, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD71^+$.

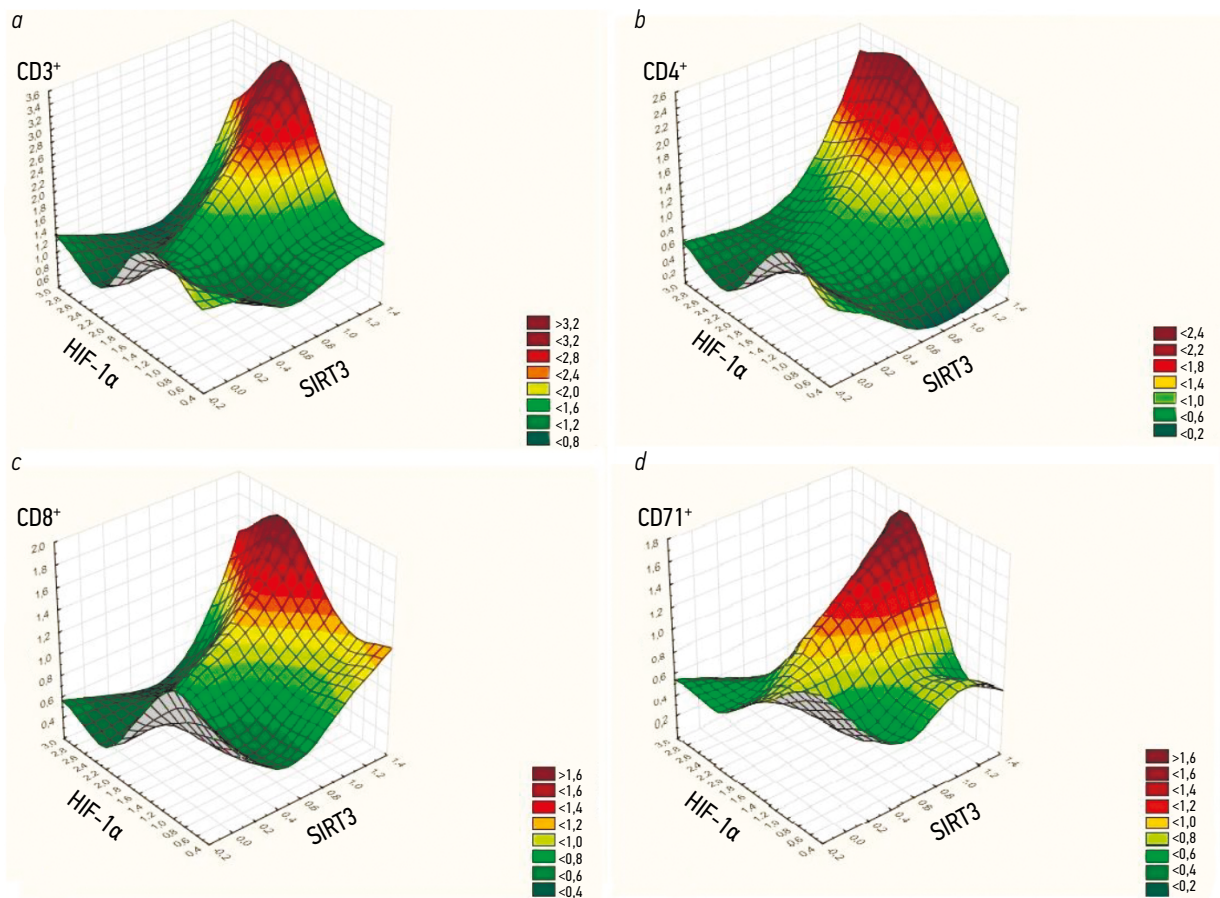


Рис. 2. XYZ-графики зависимости содержания лимфоцитов с рецепторами (CD) от уровня метаболических регуляторов, где X — SIRT3, Y — HIF-1α, Z — CD3⁺(a), CD4⁺(b), CD8⁺(c), CD71⁺(d).
Fig. 2. XYZ-graphs of the dependence of the lymphocytes with receptors (CD) content on the level of metabolic regulators, where X — SIRT3, Y — HIF-1α, Z — CD3⁺(a), CD4⁺(b), CD8⁺(c), CD71⁺(d).

Таблица 1. Значения определяемых показателей в выделенных кластерным анализом группах
Table 1. Values of determined indicators in groups identified by cluster analysis

Показатель Parameter	Группа 1 (n=15), М (SD) Group 1 (n=15), М (SD)	Группа 2 (n=24), М (SD) Group 2 (n=24), М (SD)	p
Лимфоциты, ×10 ⁹ кл./л Lymphocytes, ×10 ⁹ cells/L	1,45 (0,228)	2,26 (0,367)	<0,0001
CD3, ×10 ⁹ кл./л cells/L	0,93 (0,121)	1,54 (0,293)	<0,0001
CD4, ×10 ⁹ кл./л cells/L	0,48 (0,129)	0,81 (0,234)	<0,0001
CD8, ×10 ⁹ кл./л cells/L	0,49 (0,087)	0,85 (0,221)	<0,0001
CD71, ×10 ⁹ кл./л cells/L	0,49 (0,123)	0,87 (0,241)	<0,0001
HIF-1α, нг/10 ⁶ кл. cells/L	1,64 (0,714)	1,13 (0,221)	0,0046
SIRT3, нг/10 ⁶ кл. cells/L	0,22 (0,169)	0,28 (0,314)	0,5234

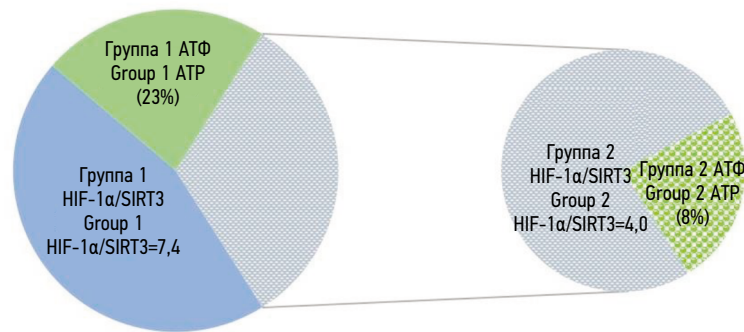


Рис. 3. Количественные изменения АТФ (%) в зависимости от соотношения HIF-1α/SIRT3.
Fig. 3. Quantitative changes in ATP (%) depending on the ratio of HIF-1α/SIRT3.

анализируемых значений на вторую диаграмму для акцентированной визуализации полученных между группами различий (рис. 3). Эта зависимость иллюстрирует, что с изменением соотношения HIF-1 α /SIRT3 согласованно меняется количество АТФ (повышается или снижается).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Транскрипционный фактор HIF-1 — центральный регулятор метаболической перестройки, лежащей в основе программы формирования Т-клеточных субпопуляций [18]. HIF-1 α является зависящей от кислорода субъединицей HIF-1, которая активно экспрессируется и остаётся стабильной при гипоксии. В условиях нормоксии происходит разрушение HIF-1 α в протеасомах, так как при достаточности кислорода аминокислотные остатки пролина в полипептидной цепи HIF-1 α гидроксилируются под действием кислород-чувствительной пролил-4-гидроксилазы (PHD, prolyl-4-hydroxylase domain) и это способствует убиквитин-опосредованной протеасомной деградации HIF-1 α [19]. Однако для иммунных клеток из-за специфики их метаболизма возможна гипоксия-независимая наработка и стабилизация HIF-1 α , или так называемая псевдогипоксия [16]. В разной степени экспрессии HIF-1 α способствуют стимуляция Т-клеточного рецептора (T-cell receptor, TCR), активация киназного каскада PI-3K/Akt/mTOR, STAT3-сигналинга, транскрипционных факторов NF- κ B, AP-4, c-Мус [20–22]. Так, mTOR, например, регулирует трансляцию HIF-1 α mRNA [23]. Стабилизация HIF-1 α в активированных Т-клетках может осуществляться через метаболическую регуляцию PHD с помощью сукцината [24] и ROS [25]. В частности, в ответ на TCR-стимуляцию повышается активность анаплеротического пути образования сукцината, который служит ингибитором PHD. Сукцинат также может продуцироваться в катализируемой PHD реакции с использованием α -кетоглутарата и по принципу отрицательной обратной связи ингибировать PHD [19]. ROS могут приводить к инактивации PHD, окисляя атом железа в его активном центре [26]. Кроме того, ROS весьма значимы для перепрограммирования активированных Т-клеток. Снижение ROS или нарушение передачи ROS-сигналинга ослабляет активацию и клональную экспансию Т-клеток [27], в то время как продукция ROS стимулирует Т-клеточную пролиферацию [9]. Установлено, что согласованно с увеличением уровня ROS повышается экспрессия HIF-1 α , который крайне важен для метаболически активных эффекторных Т-клеток, интенсивно использующих аэробный гликолиз [18, 28].

Ферментативное ацетилирование/деацетилирование белков является одним из общих путей посттрансляционной модификации и влияния на клеточный метаболизм. Деацетилазы семейства сиртуинов (SIRTs) участвуют в регуляции метаболизма, способствуют функционированию и выживаемости клеток [29]. SIRT3 положительно

регулирует митохондриальный биогенез через активацию факторов пролиферации PPAR- α и PGC-1 α ; стимулирует цикл трикарбоновых кислот, повышая ферментативную активность ацетил-CoA синтетазы 2 и изоцитратдегидрогеназы; увеличивает OXPHOS, активируя работу комплексов I, II, III ETC; способствует глутаминолизу, позитивно влияя на глутаматдегидрогеназу [12, 29]. В то же время SIRT3 действует как супрессор фактора транскрипции HIF-1 α , подавляя ROS-опосредованную стабилизацию HIF-1 α [12].

Полученные нами данные показывают, что в выделенных с помощью кластерного анализа группах концентрация SIRT3 в лимфоцитах периферической крови не имела статистически значимых различий, в то время как содержание HIF-1 α статистически значимо различалось. Это отражает различие в метаболической активности лимфоцитов, а именно в выраженности гликолиза. Интересен тот факт, что более высокий уровень HIF-1 α наблюдался в группе с более низкими значениями показателей лимфоцитарного пула, в частности клеток с поверхностными антигенами CD3, CD4, CD8, CD71 (CD3 — общий Т-клеточный маркер активации, связанный с антигенраспознающим рецептором, CD4 — маркер клеток хелперов, CD8 — маркер цитотоксических клеток, CD71 — маркер активированных клеток, рецептор трансферрина, обеспечивающий поступление в клетку ионов железа, без которого невозможна пролиферация Т-клеток). Повышение уровня HIF-1 α можно рассматривать как вариант ответа на снижение количества Т-клеток, для которых HIF-1 выступает основным модератором метаболического сдвига при их активации. О выраженности гликолитической активности можно судить по увеличению соотношения HIF-1 α /SIRT3, что ведёт к росту количества АТФ, обеспечивая Т-клеткам необходимый энергетический уровень.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведённого исследования установлено, что в группе практически здоровых людей могут наблюдаться внутригрупповые статистически значимые различия в концентрации взаимосвязанных показателей лимфоцитарного пула и метаболической активности лимфоцитов. В частности, группа обследованных, имеющих более низкое общее количество лимфоцитов и содержание лимфоцитов с рецепторами CD3, CD4, CD8, CD71, характеризовалась статистически значимым более высоким уровнем регулятора гликолиза HIF-1 α относительно группы сравнения и не имела статистически значимых различий по содержанию SIRT3, контролирующего работу митохондрий. Фактор транскрипции HIF-1 играет весьма значимую роль для отдельных субпопуляций Т-клеток, в особенности эффекторных, способствуя метаболизму с преобладанием гликолиза. Важным в оценке направленности метаболизма является изменение соотношения HIF-1 α /SIRT3, по возрастанию которого можно судить о повышении гликолитической активности. Доминирование гликолиза в метаболизме

лимфоцитов отражается на их энергообеспеченности, оказывая существенное влияние на функционирование и развитие субклеточных линий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Вклад авторов: О.В. Зубаткина — концепция, анализ и интерпретация данных, подготовка окончательного варианта статьи; Л.К. Добродеева — концепция и дизайн исследования, окончательное утверждение присланной в редакцию рукописи; А.В. Самодова — получение, анализ и интерпретация данных, подготовка первого варианта статьи; С.Д. Круглов — получение и анализ данных, статистическая обработка результатов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution: O.V. Zubatkina — conception, analysis and interpretation of data, consolidation and final drafting of article;

L.K. Dobrodeeva — the concept and design of the study, the final approval of the manuscript sanded to the editors; A.V. Samodova — obtaining, analyzing and interpretation of data preparation of the first version of the article; S.D. Kruglov — obtaining and analyzing of data, statistical processing of results. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Финансирование. Исследование выполнено в рамках темы НИР лаборатории экологической иммунологии института физиологии природных адаптаций ФИЦКИА имени академика Н.П. Лавёрова Уро РАН, № гос. регистрации 122011300377-5.

Funding sources. The study was carried out under the theme of the scientific research of ecological immunology laboratory of Institute of Physiology of Natural Adaptations of N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. State registration number 122011300377-5.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Almeida L., Lochner M., Berod L., Sparwasser T. Metabolic pathways in T cell activation and lineage differentiation // *Semin Immunol.* 2016. Vol. 28, N 5. P. 514–524. doi: 10.1016/j.smim.2016.10.009
- Baixaui F., Martín-Cófreces N.B., Morlino G., et al. The mitochondrial fission factor dynamin-related protein 1 modulates T-cell receptor signalling at the immune synapse // *EMBO J.* 2011. Vol. 30, N 7. P. 1238–1250. doi: 10.1038/emboj.2011.25
- Chandel N.S., McClintock D.S., Feliciano C.E., et al. Reactive oxygen species generated at mitochondrial complex III stabilize hypoxia inducible factor-1 α during hypoxia: a mechanism of O₂ sensing // *J Biol Chem.* 2000. Vol. 275, N 33. P. 25130–25138. doi: 10.1074/jbc.M001914200
- Chapman N.M., Chi H. Hallmarks of T-cell exit from quiescence // *Cancer Immunol Res.* 2018. Vol. 6, N 5. P. 502–508. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0605
- Chua Y.L., Dufour E., Dassa E.P., et al. Stabilization of hypoxia-inducible factor-1 α protein in hypoxia occurs independently of mitochondrial reactive oxygen species production // *J Biol Chem.* 2010. Vol. 285, N 41. P. 31277–31284. doi: 10.1074/jbc.M110.158485
- Desdín-Micó G., Soto-Herederó G., Mittelbrunn M. Mitochondrial activity in T cell // *Mitochondrion.* 2018. Vol. 41. P. 51–57. doi: 10.1016/j.mito.2017.10.006
- Diebold L., Chandel N.S. Mitochondrial ROS regulation of proliferating cells // *Free Radic Biol Med.* 2016. Vol. 100. P. 86–93. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.198
- Dimeloe S., Burgener A.V., Grehler J., Hess C. T-cell metabolism governing activation, proliferation and differentiation; a modular view // *Immunology.* 2017. Vol. 150, N 1. P. 35–44. doi: 10.1111/imm.12655
- Giralt A., Villarroja F. SIRT3, a pivotal actor in mitochondrial functions: metabolism, cell death and aging // *Biochem J.* 2012. Vol. 444, N 1. P. 1–10. doi: 10.1042/BJ20120030
- Gnanaprakasam J.N.R., Sherman J.W., Wang R. MYC and HIF in shaping immune response and immune metabolism // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017. Vol. 35. P. 63–67. doi: 10.1016/j.cytogfr.2017.03.004
- Houtkooper R.H., Pirinen E., Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016. Vol. 13, N 4. P. 225–238. doi: 10.1038/nrm3293
- Jaakkola P., Mole D.R., Tian Y.M., et al. Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation // *Science.* 2001. Vol. 292, N 5516. P. 468–472. doi: 10.1126/science.1059796
- Kim J.W., Tchernyshyov I., Semenza G.L., Dang C.V. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia // *Cell Metab.* 2006. Vol. 3, N 3. P. 177–185. doi: 10.1016/j.cmet.2006.02.002
- Liesa M., Shiriha O.S. Mitochondrial networking in T cell memory // *Cell.* 2016. Vol. 166, N 1. P. 9–10. doi: 10.1016/j.cell.2016.06.035
- Maciulek J.A., Pasternak J.A., Wilson H.L. Metabolism of activated T lymphocytes // *Curr Opin Immunol.* 2014. Vol. 27. P. 60–74. doi: 10.1016/j.coi.2014.01.006
- Mills E., O'Neill L.A. Succinate: a metabolic signal in inflammation // *Trends Cell Biol.* 2014. Vol. 24, N 5. P. 313–320. doi: 10.1016/j.tcb.2013.11.008
- Palmer C.S., Hussain T., Duette G. Regulators of glucose metabolism in CD4⁺ and CD8⁺ T cells // *Int Rev Immunol.* 2016. Vol. 35, N 6. P. 477–488. doi: 10.3109/08830185.2015.1082178
- Palmer C.S., Ostrowski M., Balderson B., et al. Glucose metabolism regulates T cell activation, differentiation, and functions // *Front Immunol.* 2015. Vol. 6. P. 1. doi: 10.3389/fimmu.2015.00001
- Pugha C.W., Ratcliffe P.J. New horizons in hypoxia signaling pathways // *Exp Cell Research.* 2017. Vol. 356, N 2. P. 116–121. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.03.008

20. Ron-Harel N., Santos D., Ghergurovich J.M., et al. Mitochondrial biogenesis and proteome remodeling promote one-carbon metabolism for T cell activation // *Cell Metab.* 2016. Vol. 24, N 1. P. 104–117. doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.007
21. Salmond R.J. mTOR regulation of glycolytic metabolism in T cells // *Front Cell Dev Biol.* 2018. Vol. 6. P. 122. doi: 10.3389/fcell.2018.00122
22. Saravia J., Raynor J.L., Chapman N.M., et al. Signaling networks in immunometabolism // *Cell Res.* 2020. Vol. 30, N 4. P. 328–342. doi: 10.1038/s41422-020-0301-1
23. Sena L.A., Li S., Jairaman A., et al. Mitochondria are required for antigen-specific T cell activation through reactive oxygen species signaling // *Immunity.* 2013. Vol. 38, N 2. P. 225–236. doi: 10.1016/j.immuni.2012.10.020
24. Shi L.Z., Wang R., Huang G., et al. HIF-1 α dependent glycolytic pathway orchestrates a metabolic checkpoint for the differentiation of TH17 and Treg cells // *J Exp Med.* 2011. Vol. 208, N 7. P. 1367–1376. doi: 10.1084/jem.20110278
25. Tan H., Yang K., Li Y., et al. Integrative proteomics and phosphoproteomics profiling reveals dynamic signaling networks and bioenergetics pathways underlying T cell activation // *Immunity.* 2017. Vol. 46, N 3. P. 488–503. doi: 10.1016/j.immuni.2017.02.010
26. Tao J.H., Barbi J., Pan F. Hypoxia-inducible factors in T lymphocyte differentiation and function // *Am J Physiol Cell Physiol.* 2015. Vol. 309, N 9. P. C580–C589. doi: 10.1152/ajpcell.00204.2015
27. Thomas L.W., Ashcroft M. Exploring the molecular interface between hypoxia-inducible factor signalling and mitochondria // *Cell Mol Life Sci.* 2019. Vol. 76, N 9. P. 1759–1777. doi: 10.1007/s00018-019-03039-y
28. Ullah M.S., Davies A.J., Halestrap A.P. The plasma membrane lactate transporter MCT4, but not MCT1, is up-regulated by hypoxia through a HIF-1 α -dependent mechanism // *J Biol Chem.* 2006. Vol. 281, N 14. P. 9030–9037. doi: 10.1074/jbc.M511397200
29. van der Windt G.J., Everts B., Chang C.H., et al. Mitochondrial respiratory capacity is a critical regulator of CD8⁺T cell memory development // *Immunity.* 2012. Vol. 36, N 1. P. 68–78. doi: 10.1016/j.immuni.2011.12.007

REFERENCES

1. Chapman NM, Chi H. Hallmarks of T-cell exit from quiescence. *Cancer Immunol Res.* 2018;6(5):502–508. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0605
2. Almeida L, Lochner M, Berod L, Sparwasser T. Metabolic pathways in T cell activation and lineage differentiation. *Semin Immunol.* 2016;28(5):514–524. doi: 10.1016/j.smim.2016.10.009
3. Dimeloe S, Burgener AV, Grehlert J, Hess C. T-cell metabolism governing activation, proliferation and differentiation; a modular view. *Immunology.* 2017;150(1):35–44. doi: 10.1111/imm.12655
4. Maciolek JA, Pasternak JA, Wilson HL. Metabolism of activated T lymphocytes. *Curr Opin Immunol.* 2014;27:60–74. doi: 10.1016/j.coi.2014.01.006
5. Baixauli F, Martín-Cófreces NB, Morlino G, et al. The mitochondrial fission factor dynamin-related protein 1 modulates T-cell receptor signalling at the immune synapse. *EMBO J.* 2011;30(7):1238–1250. doi: 10.1038/emboj.2011.25
6. Palmer CS, Ostrowski M, Balderson B, et al. Glucose metabolism regulates T cell activation, differentiation, and functions. *Front Immunol.* 2015;6:1. doi: 10.3389/fimmu.2015.00001
7. Desdín-Micó G, Soto-Herederó G, Mittelbrunn M. Mitochondrial activity in T cell. *Mitochondrion.* 2018;41:51–57. doi: 10.1016/j.mito.2017.10.006
8. Ron-Harel N, Santos D, Ghergurovich JM, et al. Mitochondrial biogenesis and proteome remodeling promote one-carbon metabolism for T cell activation. *Cell Metab.* 2016;24(1):104–117. doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.007
9. Diebold L, Chandel NS. Mitochondrial ROS regulation of proliferating cells. *Free Radic Biol Med.* 2016;100:86–93. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.198
10. Liesa M, Shirihaí OS. Mitochondrial networking in T cell memory. *Cell.* 2016;166(1):9–10. doi: 10.1016/j.cell.2016.06.035
11. van der Windt GJ, Everts B, Chang CH, et al. Mitochondrial respiratory capacity is a critical regulator of CD8⁺T cell memory development. *Immunity.* 2012;36(1):68–78. doi: 10.1016/j.immuni.2011.12.007
12. Giralt A, Villarroja F. SIRT3, a pivotal actor in mitochondrial functions: metabolism, cell death and aging. *Biochem J.* 2012;444(1):1–10. doi: 10.1042/BJ20120030
13. Shi LZ, Wang R, Huang G, et al. HIF-1 α dependent glycolytic pathway orchestrates a metabolic checkpoint for the differentiation of TH17 and Treg cells. *J Exp Med.* 2011;208(7):1367–1376. doi: 10.1084/jem.20110278
14. Kim JW, Tchernyshyov I, Semenza GL, Dang CV. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab.* 2006;3(3):177–185. doi: 10.1016/j.cmet.2006.02.002
15. Ullah MS, Davies AJ, Halestrap AP. The plasma membrane lactate transporter MCT4, but not MCT1, is up-regulated by hypoxia through a HIF-1 α -dependent mechanism. *J Biol Chem.* 2006;281(14):9030–9037. doi: 10.1074/jbc.M511397200
16. Pugh CW, Ratcliffe PJ. New horizons in hypoxia signaling pathways. *Exp Cell Res.* 2017;356(2):116–121. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.03.008
17. Thomas LW, Ashcroft M. Exploring the molecular interface between hypoxia-inducible factor signalling and mitochondria. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(9):1759–1777. doi: 10.1007/s00018-019-03039-y
18. Tao JH, Barbi J, Pan F. Hypoxia-inducible factors in T lymphocyte differentiation and function. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2015;309(9):C580–C589. doi: 10.1152/ajpcell.00204.2015
19. Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, et al. Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation. *Science.* 2001;292(5516):468–472. doi: 10.1126/science.1059796
20. Gnanaprakasam JNR, Sherman JW, Wang R. MYC and HIF in shaping immune response and immune metabolism. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017;35:63–67. doi: 10.1016/j.cytogfr.2017.03.004
21. Saravia J, Raynor JL, Chapman NM, et al. Signaling networks in immunometabolism. *Cell Res.* 2020;30(4):328–342. doi: 10.1038/s41422-020-0301-1

22. Tan H, Yang K, Li Y, et al. Integrative proteomics and phosphoproteomics profiling reveals dynamic signaling networks and bioenergetics pathways underlying T cell activation. *Immunity*. 2017;46(3):488–503. doi: 10.1016/j.immuni.2017.02.010
23. Salmond RJ. mTOR regulation of glycolytic metabolism in T cells. *Front Cell Dev Biol*. 2018;6:122. doi: 10.3389/fcell.2018.00122
24. Mills E, O'Neill LA. Succinate: a metabolic signal in inflammation. *Trends Cell Biol*. 2014;24(5):313–320. doi: 10.1016/j.tcb.2013.11.008
25. Chua YL, Dufour E, Dassa EP, et al. Stabilization of hypoxia-inducible factor-1alpha protein in hypoxia occurs independently of mitochondrial reactive oxygen species production. *J Biol Chem*. 2010;285(41):31277–31284. doi: 10.1074/jbc.M110.158485
26. Chandel NS, McClintock DS, Feliciano CE, et al. Reactive oxygen species generated at mitochondrial complex III stabilize hypoxia inducible factor-1alpha during hypoxia: a mechanism of O2 sensing. *J Biol Chem*. 2000;275(33):25130–25138. doi: 10.1074/jbc.M001914200
27. Sena LA, Li S, Jairaman A, et al. Mitochondria are required for antigen-specific T cell activation through reactive oxygen species signaling. *Immunity*. 2013;38(2):225–236. doi: 10.1016/j.immuni.2012.10.020
28. Palmer CS, Hussain T, Duetten G. Regulators of glucose metabolism in CD4+ and CD8+ T Cells. *Int Rev Immunol*. 2016;35(6):477–488. doi: 10.3109/08830185.2015.1082178
29. Houtkooper RH, Pirinen E, Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016;13(4):225–238. doi: 10.1038/nrm3293

ОБ АВТОРАХ

***Зубаткина Ольга Владимировна**, д.б.н., профессор;
адрес: Россия, 163000, Архангельск, набережная
Северной Двины, 23;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5039-2220>;
eLibrary SPIN: 1581-5178;
e-mail: ozbiochem@gmail.com

Добродеева Лилия Константиновна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5080-6502>;
eLibrary SPIN: 4518-6925;
e-mail: dobrodeevalk@mail.ru

Самодова Анна Васильевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9835-8083>;
eLibrary SPIN: 6469-0408;
e-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru

Круглов Сергей Дмитриевич;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4085-409X>;
eLibrary SPIN: 2532-9912;
e-mail: stees67@yandex.ru

AUTHORS INFO

***Ol'ga V. Zubatkina**, MD, Dr. Sci. (Biol.), professor;
address: 23 Severnoj Dviny embankment, 163000,
Arhangel'sk, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5039-2220>;
eLibrary SPIN: 1581-5178;
e-mail: ozbiochem@gmail.com

Lilija K. Dobrodeeva;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5080-6502>;
eLibrary SPIN: 4518-6925;
e-mail: dobrodeevalk@mail.ru

Anna V. Samodova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9835-8083>;
eLibrary SPIN: 6469-0408;
e-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru

Sergej D. Kruglov;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4085-409X>;
eLibrary SPIN: 2532-9912;
e-mail: stees67@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco108799>

Распространённость дезадаптивного пищевого поведения среди студентов спортивного вуза

Н.Х. Давлетова^{1,2}, Е.А. Тафеева²¹ Поволжский государственный университет физической культуры, спорта и туризма, Казань, Российская Федерация;² Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Многочисленными исследованиями доказана важность изучения фактического питания студенческой молодёжи. Однако вопросы распространённости дезадаптивного пищевого поведения (ПП) среди студентов-спортсменов и неспортсменов изучены не до конца.

Цель. Оценка распространённости дезадаптивного ПП среди студентов спортивного вуза.

Методы. Проведён опрос 768 студентов Поволжского государственного университета физической культуры, спорта и туризма с использованием Шкалы оценки пищевого поведения (ШОПП). Статистический анализ результатов выполнен с помощью SPSS Statistics v. 19.0 (IBM, США). Рассчитаны критерий Пирсона (χ^2), относительные показатели на 100 опрошенных и их средние ошибки ($P \pm p$).

Результаты. Установлено, что лишь у 41,1±1,8% студентов спортивного вуза отсутствуют признаки дезадаптивного ПП. Отклонения по субшкалам ШОПП обнаружены у 72,9±4,5% единоборцев, 57,8±4,6% спортсменов сложнокоординационных и 55,8±4,2% — циклических видов спорта, 55,0±3,2% игровиков и 59,4±3,7% неспортсменов. При этом статистически значимых гендерных различий не выявлено. Клинические симптомы дезадаптивного ПП отмечены у 10,3±2,3% неспортсменов и 8,6±1,2% спортсменов. При этом у студентов-спортсменов индивидуальных видов спорта они выявлялись в 1,7 раза чаще по сравнению с командными видами спорта ($\chi^2=22,36$; $df=9$; $p=0,008$). Психологические характеристики и стереотипы поведения, свойственные лицам с дезадаптивным ПП, выявлены у 33,1±3,6% студентов-неспортсменов и 28,5±1,9% студентов-спортсменов.

Заключение. Среди обучающихся в спортивном вузе спортсменов-единоборцев наблюдается высокая распространённость дезадаптивного ПП. Среди спортсменов и спортсменок командных видов спорта, а также юношей и девушек, не занимающихся спортом, клинические симптомы нарушения ПП встречаются реже, но чаще выявляются психологические характеристики и стереотипы поведения, свойственные лицам с дезадаптивным ПП, что может рассматриваться как высокая предрасположенность к развитию таких состояний.

Ключевые слова: пищевое поведение; студенты; спортивный вуз; спортсмены; шкала оценки пищевого поведения.

Как цитировать:

Давлетова Н.Х., Тафеева Е.А. Распространённость дезадаптивного пищевого поведения среди студентов спортивного вуза // Экология человека. 2022. Т. 29, № 12. С. 865–874. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco108799>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco108799>

Prevalence of disadaptive eating behavior among sports university students

Nailya Ch. Davletova^{1,2}, Elena A. Tafeeva²

¹ Volga Region State University of Physical Culture, Sports and Tourism, Kazan, Russian Federation;

² Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Numerous studies have proven the importance of studying the actual nutrition of student youth. However, the prevalence of maladaptive eating behavior (EB) among student-athletes and non-athletes remains unexplored.

AIM: to assess the prevalence of maladaptive EB among students of a sports university.

METHODS: a survey was conducted of 768 students of the Volga Region State University of Physical Culture, Sports and Tourism using the Eating Behavior Assessment Scale (EBAS). Statistical analysis of the results was performed using SPSS Statistics v. 19.0 (IBM, USA).

RESULTS: Only $41.1 \pm 1.8\%$ of students of a sports university have no signs of maladaptive EB. The presence of deviations according to the subscales of EBAS was revealed in $72.9 \pm 4.5\%$ of martial artists, $57.8 \pm 4.6\%$ of athletes of complex coordination sports and $55.8 \pm 4.2\%$ of cyclic sports, $55.0 \pm 3.2\%$ of players and $59.4 \pm 3.7\%$ of non-athletes. However, no statistically significant gender differences were found. Clinical symptoms of maladaptive EB were detected in $10.3 \pm 2.3\%$ of non-athletes and $8.6 \pm 1.2\%$ of athletes. At the same time, in student-athletes of individual sports, they were detected 1.7 times more often than in team sports ($\chi^2=22.36$; $df=9$; $p=0.008$). Psychological characteristics and stereotypes of behavior characteristic of people with maladaptive EB were found in $33.1 \pm 3.6\%$ of non-athletes and $28.5 \pm 1.9\%$ of student-athletes.

CONCLUSION: Among the university sports students, there is a high prevalence of maladaptive EB among combat athletes. Whereas, among athletes, and female athletes of team sports, as well as young men and women who do not participate in sports, clinical symptoms of maladaptive EB have been relatively uncommon, however, psychological and behavioral stereotypes typical of persons with maladaptive EB are more often detected, which can be considered as a high predisposition to the development of such conditions.

Keywords: eating behavior; students; sports university; athletes; eating behavior rating scale.

To cite this article:

Davletova NCh, Tafeeva EA. Prevalence of disadaptive eating behavior among sports university students. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2022;29(12):865–874. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco108799>

Received: 17.06.2022

Accepted: 25.11.2022

Published online: 20.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные исследования показывают важность изучения вопросов, связанных с фактическим питанием как фактором риска развития алиментарно-зависимых заболеваний современной студенческой молодёжи [1–3]. Значительная часть авторов занимается изучением фактического питания студентов, и имеются лишь отдельные исследования, посвящённые оценке пищевого поведения (ПП) данной категории лиц [4, 5]. Под ПП принято понимать ценностное отношение к пище и её приёму, определённый стереотип питания в обыденных условиях и в ситуации стресса, ориентацию на образ собственного тела и деятельность по его формированию [6]. Нарушения ПП характеризуются широким спектром состояний от строгого ограничения до переедания [7–9].

Особую актуальность изучение особенностей ПП приобретает для сферы физической культуры и спорта ввиду повышенного внимания, которое должны уделять студенты спортивного вуза вопросам питания, поскольку от модели ПП и в конечном итоге фактического питания будет зависеть пищевой статус, который во многом определяет не только результативность спортивной деятельности (победы в спортивных состязаниях), но и успешность обучения в спортивном вузе в целом [10]. Необходимо также иметь в виду, что распространённость расстройств ПП среди спортсменов в 3 раза выше, чем среди не занимающихся спортом [11, 12]. Спортсмены входят в группу риска нарушений ПП, таких как нервная анорексия и булимия, которые являются медико-социальной проблемой для целого ряда видов спорта и представляют огромный риск не только для развития профессиональной спортивной карьеры, но и для здоровья и жизни спортсменов [12–14].

Важность исследований по выявлению дезадаптивного ПП среди занимающихся спортом обусловлена ещё и тем, что на доклиническом этапе формирование аддитивных пищевых реакций может происходить продолжительное время на фоне «нормальных» объективных показателей — индекса массы тела и т.д., а признаки отклоняющегося от нормы ПП не фиксируются не только окружающими, но и самим индивидом из-за недооценки значимости, или их проявления диссимилируются [15–17]. Последнее во многом связано с тем, что спортсмены по сравнению с неспортсменами в большей степени склонны скрывать возникающие проблемы со здоровьем ввиду повышенной толерантности к боли/физическому дискомфорту, а также в связи со страхом потери профессиональных компетенций и позиций, что затрудняет диагностику дезадаптивного ПП [11]. В то же время результаты клинических исследований указывают на то, что важным условием эффективной помощи пациентам с нарушениями ПП является их раннее выявление [18].

Необходимость детального изучения проблемы дезадаптивного ПП среди студентов спортивного вуза обусловлена важностью учёта особенностей распространённости

нарушений ПП среди студентов-неспортсменов и студентов, занимающихся отдельными видами спорта, при разработке и обосновании профилактических мероприятий, направленных на снижение уровня подобных состояний у исследуемого контингента лиц.

Цель исследования. Оценить распространённость дезадаптивного пищевого поведения среди студентов спортивного вуза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено поперечное исследование в период с сентября 2021 года по май 2022 года на базе Поволжского государственного университета физической культуры, спорта и туризма (Казань, Республика Татарстан, Россия), в котором приняли участие 768 студентов (343 юноши и 425 девушек). Расчёт необходимого объёма выборки проводили при помощи онлайн-калькулятора RaoSoft (<http://www.raosoft.com/>), уровень точности оценки — 5%, доверительный интервал — 95%. Средний возраст опрошенных составил $20,54 \pm 1,29$ года. Распределение по возрасту и полу представлено на рис. 1. Критерии включения: обучение на II–IV курсах по программам бакалавриата и I–II курсам магистратуры институтов физической культуры и спорта Поволжского государственного университета физической культуры, спорта и туризма, проживание в кампусе университета. Составляли единый сквозной список учащихся, отвечающих вышеуказанным критериям. Для отбора студентов в выборку использовали простой случайный метод с применением генератора случайных чисел. Перед началом исследования все принявшие в нём участие студенты подписали информированное согласие в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации 1975 года (в пересмотре 2013 года). Анкетирование заключалось в заполнении гугл-формы¹.

Для сравнительной характеристики распространённости дезадаптивного ПП всех студентов разделили на 10 групп, полученных сочетанием факторов «спортивная деятельность/вид спорта» и «пол». В группу студентов-неспортсменов вошли юноши и девушки, уровень физической активности которых был ограничен уроками физической культуры в рамках образовательной программы вуза. В группу студентов-спортсменов вошли представители 22 видов спорта: циклических видов спорта — ЦВС (лёгкая атлетика, лыжные гонки, плавание, гребля); сложнокоординационных видов спорта — СКВС (акробатика, фигурное катание, художественная и спортивная гимнастика, рок-н-рол, синхронное плавание); единоборств — Е (борьба, бокс, тхэквондо, фехтование), спортивных игр — СИ (бадминтон, баскетбол, волейбол, настольный теннис, регби, теннис, футбол, хоккей с шайбой, хоккей

¹ Гугл-форма «Шкала оценки пищевого поведения»: https://docs.google.com/forms/d/1J9hOGwbnITiTORXhm8O9QDzqXKii_mi_WRmUtPKB6C_E/edit

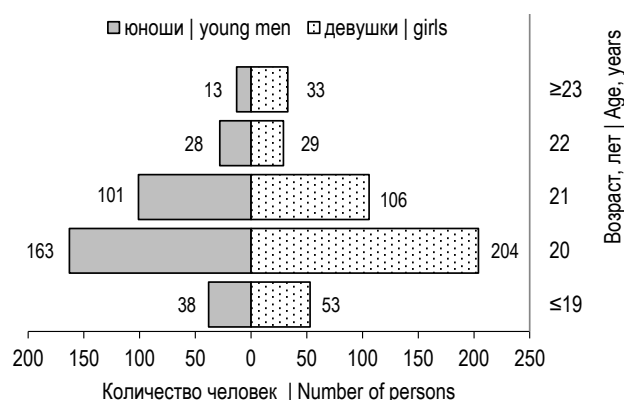


Рис. 1. Распределение опрошенных студентов спортивного вуза по возрасту и полу, абс. число.

Fig. 1. Distribution of the surveyed sports students of the university by age and gender, *n*.

на траве). Разделение студентов-спортсменов по видам спорта обусловлено спецификой последних. Так, в отличие от СИ, в единоборствах существуют весовые категории, а деятельность спортсмена в СКВС и ряде ЦВС связана с существенными вертикальными перемещениями, которые сопровождаются активным противодействием силам гравитации, при этом определённый узкий диапазон массы тела атлетов является ключевым фактором спортивной успешности. Стремление спортсмена постоянно «удерживать» вес тела в заданных границах может стать фактором риска развития дезадаптивного ПП. Распределение студентов, принявших участие в исследовании, по полу и принадлежности к тому или иному виду спортивной деятельности представлено в табл. 1.

В качестве инструмента донозологической диагностики дезадаптивного ПП среди студентов спортивного вуза использовали Шкалу оценки пищевого поведения (ШОПП), которая является адаптированной и валидизированной на русскоязычной выборке версией опросника Eating Disorder Inventory (EDI) [18, 19]. Каждое из 51 утверждений опросника респонденты оценивали по 6-балльной шкале. После перевода «сырых» баллов в стеноны результаты оценивали по 7 субшкалам: 1) «Стремление к худобе»; 2) «Булимия»; 3) «Неудовлетворённость телом»;

4) «Неэффективность»; 5) «Перфекционизм»; 6) «Недоверие в межличностных отношениях»; 7) «Интероцептивная некомпетентность». По субшкалам 1–3 оценивали наличие клинических проявлений нарушений ПП, а по субшкалам 4–7 — психологические характеристики и стереотипы поведения (ПХиСП), свойственные лицам с нарушением ПП. Надёжность теста по показателям альфа Кронбаха находилась в пределах от 0,58–0,69 (для субшкал 5 и 6) до 0,77–0,86 (для субшкал 1–4 и 7) [18].

Статистическую обработку данных проводили посредством программы SPSS Statistics v. 19.0 (IBM, США). Для оценки различий использовали таблицы сопряжённости с оценкой различий по критерию Пирсона (χ^2). Результаты исследования представлены в виде доли и ошибки относительного показателя ($P \pm p$). За критический уровень принимали уровень альфа-ошибки 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка результатов показала, что признаки дезадаптивного ПП выявляются как у студентов-спортсменов, так и среди обучающихся, не занимающихся спортом, и лишь у 41,1±1,8% (43,1±2,7% юношей и 39,5±2,4% девушек) студентов спортивного вуза они отсутствовали. Больше всего лиц с отклонениями по субшкалам ШОПП выявлено среди юношей и девушек, занимающихся единоборствами (72,9±4,5%; $\chi^2=9,83$; $df=4$; $p=0,43$). При этом не обнаружено статистически значимых гендерных различий по наличию/отсутствию отклонений по субшкалам ШОПП (рис. 2).

Анализ распространённости клинических симптомов, ПХиСП, свойственных лицам с дезадаптивным ПП, среди студентов спортивного вуза показал, что только клинические симптомы дезадаптивного ПП были выявлены у 10,3±2,3% неспортсменов и 8,6±1,2% спортсменов. У 33,1±3,6% обучающихся, не занимающихся спортом, и 28,5±1,9% студентов-спортсменов обнаружены ПХиСП, свойственные лицам с дезадаптивным ПП, а у 16,0±2,8% неспортсменов и 21,6±1,7% спортсменов выявлено их сочетание. При этом статистически значимых различий между спортсменами и неспортсменами не наблюдалось. В то же время клинические симптомы дезадаптивного

Таблица 1. Количество студентов, принявших участие в исследовании

Table 1. Number of students who participated in the study

Всего обследованных Total number of participants	Студенты-спортсмены, человек Student-athletes, persons				Неспортсмены, человек Non-athletes, persons
	ЦВС CS	СКВС SCS	Е MA	СИ SG	
Всего / Total, <i>n</i> =768	138	116	96	243	175
Юноши / Young men, <i>n</i> =343	55	21	64	148	55
Девушки / Girls <i>n</i> =425	83	95	32	95	120

Примечание: ЦВС — циклические виды спорта, СКВС — сложнокоординационные виды спорта, Е — единоборства, СИ — спортивные игры.

Note: CS — cyclic sports, SCS — complex coordination sports, MA — martial arts, SG — sports games.

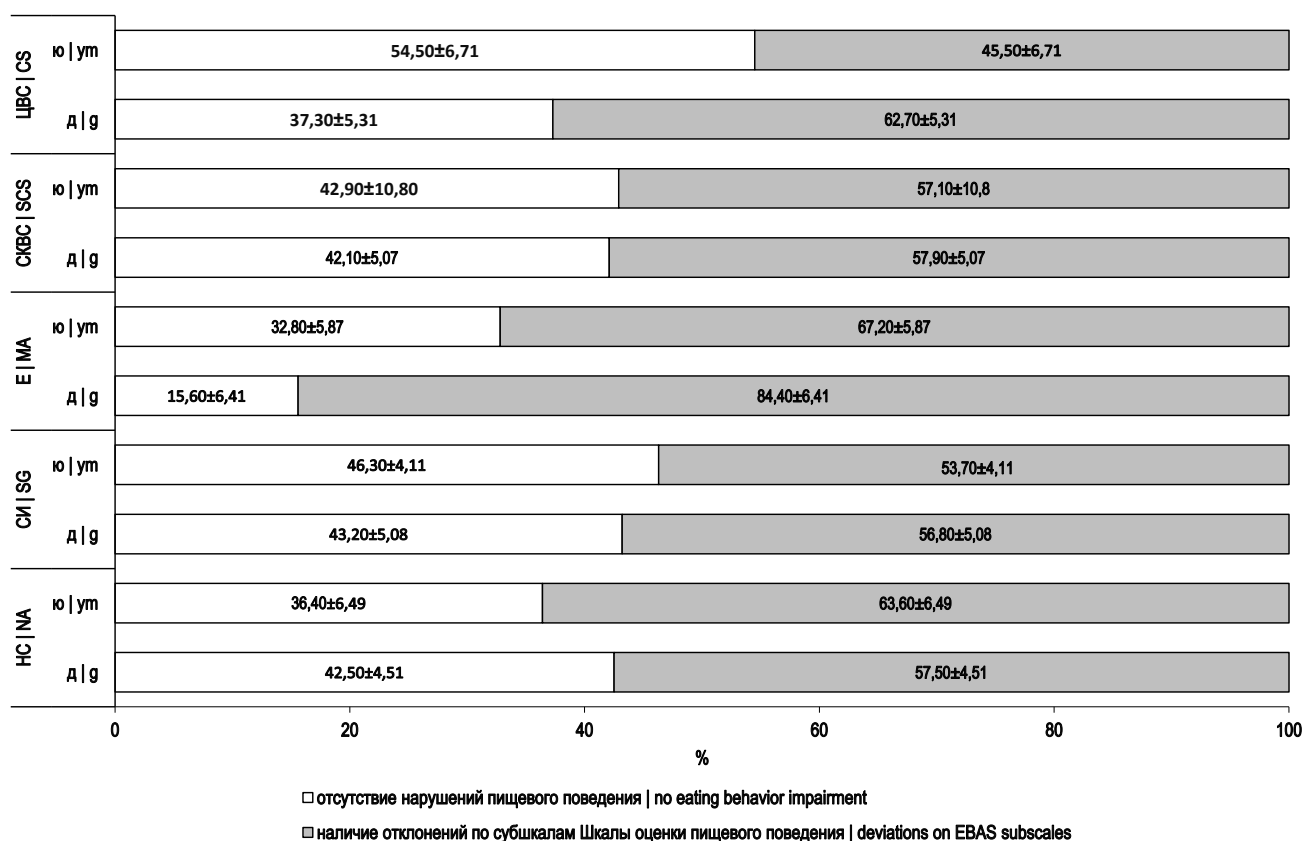


Рис. 2. Распределение студентов спортивного вуза по наличию/отсутствию отклонений по субшкалам Шкалы оценки пищевого поведения, %. Здесь: ЦВС — циклические виды спорта, СКВС — сложнокоординационные виды спорта, Е — единоборства, СИ — спортивные игры, НС — неспортсмены; ю — юноши, д — девушки.

Fig. 2. Distribution of students of a sports university by the presence / absence of deviations according to the Eating Behavior Assessment Scale subscales, %. Here: CS — cyclic sports, SCS — complex coordination sports, MA — martial arts, SG — sports games, NA — non-athletes; ym — young men, g — girls.

ПП выявлялись в 1,7 раза чаще у студентов-спортсменов индивидуальных видов спорта (СКВС, Е, ЦВС) по сравнению с командными видами спорта ($\chi^2=22,36$; $df=9$; $p=0,008$). Стоит отдельно отметить, что студенты, у которых отсутствовали клинические симптомы, но были выявлены ПХиСП, свойственные лицам с дезадаптивным ПП, в большинстве представлены спортсменами (74,4 ± 2,9% студентов, имеющих отклонения только по субшкалам 4–7), из них 44,4 ± 3,8% — представители СИ. При разделении выделенной группы спортсменов игровых видов спорта по половому признаку выявлено, что большую часть из них составили юноши (56,7 ± 5,2%; $\chi^2=20,86$; $df=1$; $p < 0,001$).

Стремление к худобе, которое выражается в чрезмерном беспокойстве о весе и систематических попытках похудеть, отмечено у 13,9 ± 1,25% опрошенных студентов. У студентов-спортсменов индивидуальных видов спорта стремление к худобе выявлялось в 1,6 раза чаще, чем у спортсменов командных видов спорта ($\chi^2=5,29$; $df=1$; $p=0,021$). Среди девушек стремление к худобе встречалось в 3 раза чаще, чем среди юношей ($\chi^2=29,21$; $df=1$; $p < 0,001$). При сравнительном анализе групп женского пола данный тип нарушений ПП был больше характерен

для девушек, занимающихся СКВС (29,5 ± 4,7%; $\chi^2=9,47$; $df=4$; $p=0,05$) (рис. 3).

По субшкале «Булимия», под которой понимается побуждение к наличию эпизодов переедания и «очищения», отклонения выявлены у 21,1 ± 1,5% обследованных. Статистически значимых гендерных различий, а также различий в распространённости отклонений по данной субшкале при сравнении групп спортсменов и неспортсменов не обнаружено. В то же время у студентов-спортсменов индивидуальных видов спорта симптомы булимии выявлялись в 1,5 раза чаще, чем у спортсменов командных видов спорта ($\chi^2=10,95$; $df=4$; $p=0,027$).

Отклонения по субшкале «Неудовлетворённость телом», характеризующей оценку индивидуумом отдельных частей своего тела (бёдра, грудь, ягодицы), воспринимаемых как чрезмерно толстые, выявлены лишь у 11,7 ± 1,2% обследованных. Количество девушек, недовольных своим телом, было в 1,8 раз больше, чем юношей ($\chi^2=7,57$; $df=1$; $p=0,006$). Различий в распространённости отклонений по данной субшкале среди спортсменов и неспортсменов, а также по видам спорта не выявлено.

Отклонения по субшкале «Неэффективность», характеризующей отсутствие ощущения безопасности

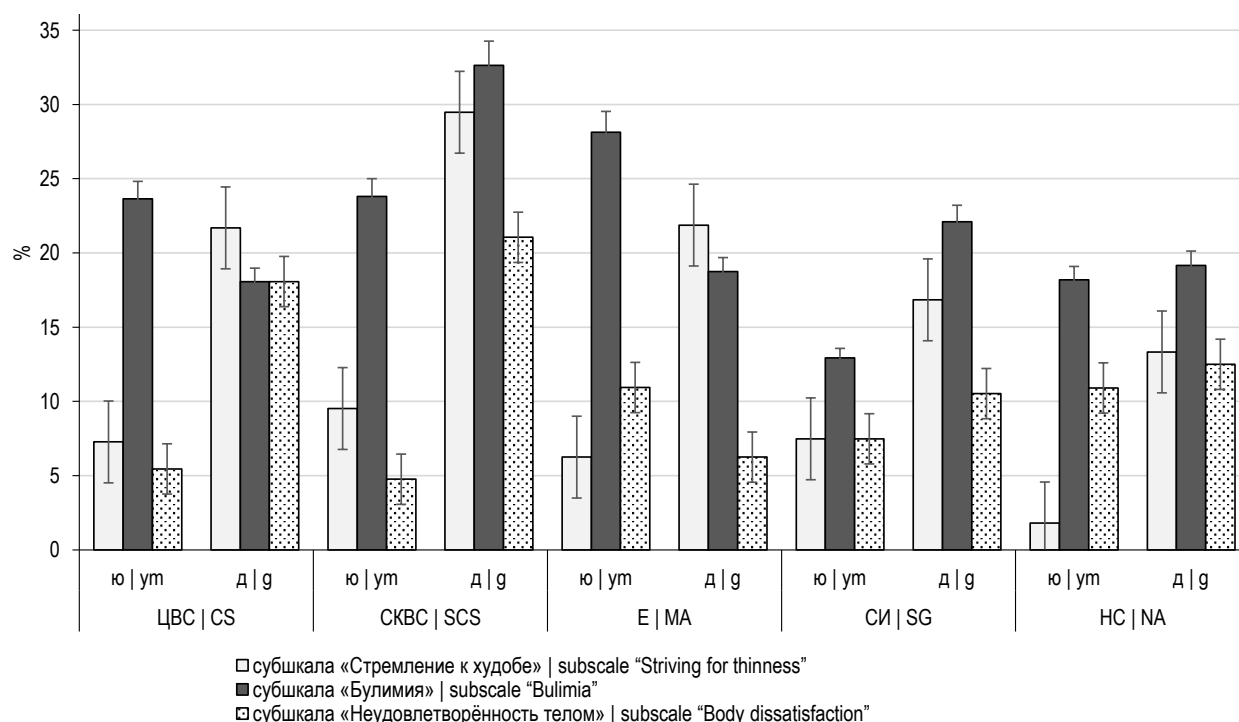


Рис. 3. Распределение студентов с наличием клинических проявлений дезадаптивного пищевого поведения, %. Здесь: ЦВС — циклические виды спорта, СКВС — сложнокоординационные виды спорта, Е — единоборства, СИ — спортивные игры, НС — не-спортсмены; ю — юноши, д — девушки.

Fig. 3. Distribution of students with clinical manifestations of maladaptive eating behavior, %. Here: CS — cyclic sports, SCS — complex coordination sports, MA — martial arts, SG — sports games, NA — non-athletes; ym — young men, g — girls.

и одиночество, неспособность контролировать собственную жизнь, выявлены лишь у 16,8±1,35% опрошенных студентов спортивного вуза, среди которых больше половины — девушки (64,3±4,2%). Распределение по видам спорта не имело статистически значимых различий, однако обнаружены гендерные различия. У девушек по сравнению с юношами в 1,5 раза чаще выявлялись отклонения по данной субшкале ($\chi^2=5,1$; $df=1$; $p=0,024$) (рис. 4).

Наличие неадекватно завышенных ожиданий в отношении высоких достижений и неспособность прощать себе недостатки оценивались по результатам субшкалы «Перфекционизм». Так, среди студентов спортивного вуза отклонения по данной субшкале наблюдались у 23,3±1,5%, среди которых 55,9±2,7% — юноши и 44,1±2,4% — девушки. Среди студентов-спортсменов (по сравнению с обучающимися, не занимающимися спортом) в 1,4 раза больше тех, кто имел характеристики, свойственные перфекционистам. Среди юношей-неспортсменов по сравнению с неспортсменками в 2,3 раза чаще ($\chi^2=6,76$; $df=1$; $p=0,009$), а среди спортсменов по сравнению со спортсменками в 1,4 раза чаще ($\chi^2=5,41$; $df=1$; $p=0,02$) выявлялись отклонения по данной субшкале. Статистически значимых различий в группах по видам спорта не выявлено.

По субшкале «Недоверие в межличностных отношениях», под которой понимается чувство отстранённости от контактов с окружающими, отклонения наблюдались у 27,1±1,6% обследованных, из которых

40,4±2,6% — юноши и 59,6±2,4% — девушки. Статистически значимых различий между юношами и девушками, а также спортсменами и неспортсменами не выявлено. При анализе гендерных различий по отдельным видам спорта установлено, что в циклических видах спорта девушки в 2 раза чаще, чем юноши, имели отклонения по данной субшкале ($\chi^2=3,9$; $df=1$; $p=0,048$).

Дефицит уверенности в отношении распознавания чувства голода и насыщения, который в ШОПП представлен субшкалой «Интероцептивная некомпетентность», выявлен у 17,8±1,4% опрошенных студентов. Статистически значимых различий между спортсменами и неспортсменами не наблюдалось. Однако количество девушек, которые не уверены в отношении чувства голода и насыщения, было в 1,35 раза больше, чем юношей ($\chi^2=3,73$; $df=1$; $p=0,05$). При анализе по видам спорта значимые гендерные различия обнаружены только среди представителей спортивных игр, где у юношей отклонения по данной субшкале наблюдались в 1,8 раза чаще, чем у девушек ($\chi^2=4,15$; $df=1$; $p=0,042$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о наличии среди обучающихся спортивного вуза студентов с клиническими симптомами, а также с ПХиСП, присущими лицам с нарушением ПП. Стоит отметить, что среди девушек симптомы дезадаптивного ПП

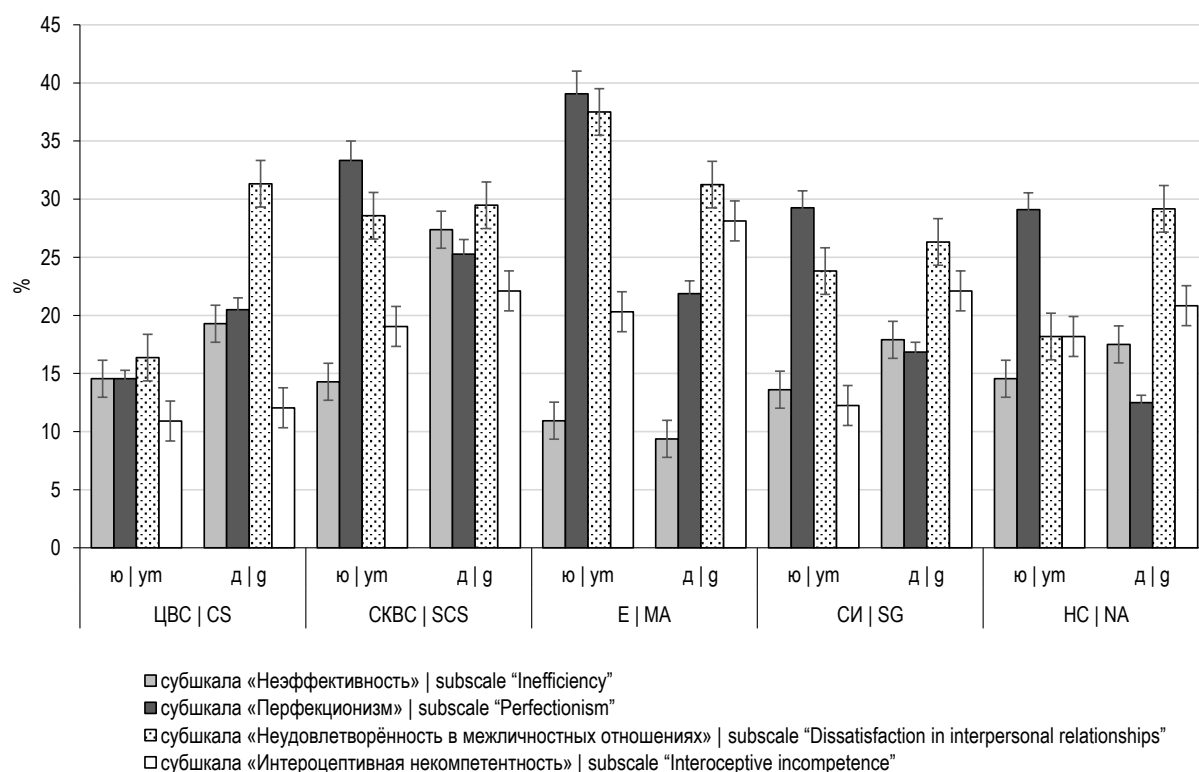


Рис. 4. Распределение студентов с наличием психологических характеристик и стереотипов поведения, свойственных лицам с дезадаптивным пищевым поведением, %. Здесь: ЦВС — циклические виды спорта, СКВС — сложнокоординационные виды спорта, Е — единоборства, СИ — спортивные игры, НС — неспортсмены; ю — юноши, д — девушки.

Fig. 4. Distribution of students with the presence of psychological characteristics and behavioral stereotypes characteristic of persons with maladaptive eating behavior, %. Here: CS — cyclic sports, SCS — complex coordination sports, MA — martial arts, SG — sports games, NA — non-athletes; ym — young men, g — girls.

встречаются чаще, что может быть связано с более высоким вниманием, уделяемым внешности и весу.

Наибольшее количество лиц с отклонениями по субшкалам ШОПП наблюдалось среди юношей и девушек, занимающихся разными видами единоборств. Можно предположить, что это связано со спецификой данных видов спорта, для которых характерны весовые «качели», предполагающие кратковременное значительное снижение массы тела перед взвешиванием за день до соревнований с последующим быстрым его набором в течение суток. С учётом высокой плотности соревновательного периода, когда в течение месяца может быть по несколько соревнований различного уровня, становится ясным, что наличие эпизодов вынужденного строгого ограничения и переедания может впоследствии привести к дезадаптивному ПП.

Клинические симптомы дезадаптивного ПП (стремление к худобе, булимия) чаще встречаются среди студентов-спортсменов индивидуальных видов спорта, где масса тела напрямую влияет на попадание в определённую весовую категорию или же на сам спортивный результат (Е, СКВС и ЦВС).

Согласно данным литературы [16, 18], лица с дезадаптивным ПП обладали рядом схожих ПХиСП. Среди них можно выделить невозможность чётко дифференцировать

чувство насыщения, когда приём пищи выходит из зоны волевого контроля и приводит к эпизодам переедания; завышенные требования к себе, чувство незащищённости, одиночества и невозможности контролировать свою жизнь. Результаты исследования по субшкалам «Неэффективность», «Перфекционизм», «Недоверие в межличностных отношениях» и «Интероцептивная некомпетентность» позволили определить наличие подобных характеристик у респондентов.

Среди психологических характеристик, свойственных лицам с дезадаптивным ПП, особое место занимает искажение образа собственного тела, которое проявлялось неудовлетворённостью внешностью, страхом полноты и утверждениями об избыточности массы тела и необходимости снижения веса на фоне объективного истощения [16, 20]. Так, например, представителям СКВС присущ ограниченный пищевой стереотип, с исключением из рациона высококалорийных продуктов, соблюдением строгих диет. Ценность питания при этом максимально снижается, и, как следствие, чаще встречаются лица со стремлением к худобе, симптомами булимии и с неудовлетворённостью своим телом, что и показали результаты исследования.

В большинстве случаев юноши-неспортсмены склонны не завышать собственные ожидания в отношении высоких достижений по сравнению со спортсменами,

которые не способны прощать себе недостатки. В то же время среди юношей чаще встречаются лица с завышенными ожиданиями в отношении высоких достижений, чем среди девушек. Подобные психологические характеристики способны спровоцировать озабоченность собственным весом и формой тела, что в свою очередь может привести к жёстким диетическим ограничениям и пищевым срывам [18]. Количество лиц с высоким уровнем недоверия в межличностных отношениях больше среди спортсменов, нежели среди лиц, не занимающихся спортом, что может быть объяснено значительным влиянием «духа соперничества» в спортивной среде. В то же время данные, полученные по субшкалам «Перфекционизм» и «Недоверие в межличностных отношениях», требуют детального уточнения и перепроверки при помощи других методов, так как надёжность теста данных субшкал по показателям альфа Кронбаха находилась в пределах 0,58–0,69. Преобладание девушек среди лиц с дефицитом уверенности в отношении распознавания чувства голода и насыщения может быть связано с гендерными интерцептивными различиями, что согласуется с результатами исследований в данной области [21].

Вместе с тем следует подчеркнуть, что среди неспортсменов большинство случаев отклонений по ШОПП в основном было связано с наличием ПХиСП, свойственных лицам с дезадаптивным ПП.

Данные настоящего исследования согласуются с результатами работ других авторов, в которых указывается, что проблема наличия отклонений в ПП актуальна не только для студенток, но и для студентов вне зависимости от уровня физической активности, а также высокая распространённость дезадаптивного ПП характерна для групп Е, СКВС и ЦВС [7, 11, 12].

Практическое применение результатов опроса по ШОПП заключается в возможности анализа наличия у студентов не только клинических признаков нарушения ПП, но и свойственных для лиц с нарушением ПП психологических особенностей и поведенческих стереотипов. Наличие у студентов последних на фоне отсутствия клинических симптомов дезадаптивного ПП позволяет диагностировать нарушения ПП у студентов на начальном (субклиническом) этапе и выделять группы особого риска с высокой предрасположенностью к развитию таких состояний по видам спорта. Дальнейшее применение результатов данного анализа предполагает разработку адресных профилактических

мероприятий с учётом гендерных особенностей, уровня и специфики спортивной деятельности студентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди обучающихся спортивного вуза наблюдается высокая распространённость дезадаптивного пищевого поведения у спортсменов-единоборцев. Среди спортсменов и спортсменок командных видов спорта, а также юношей и девушек, не занимающихся спортом, клинические симптомы нарушения пищевого поведения встречаются реже, но чаще выявляются психологические характеристики и стереотипы поведения, свойственные лицам с дезадаптивным пищевым поведением, что может рассматриваться как высокая предрасположенность к развитию таких состояний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Вклад авторов. Оба автора подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (оба автора внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Н.Х. Давлетова — сбор, обобщение первичного материала, анализ и обсуждение результатов, статистическая обработка первичных данных, подготовка текста статьи; Е.А. Тафеева — концепция и дизайн исследования, участие в обсуждении полученных результатов, редактирование текста статьи.

Authors' contribution: N.Ch. Davletova — data collection, analysis and discussion of the results, statistical processing of primary data, manuscript preparation; E.A. Tafееva — the study concept and design, discussion of the results, editing the manuscript. Both authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (both authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding sources. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горбаткова Е.Ю., Зулькарнаев Т.Р., Ахмадуллин У.З., Ахмадулина Х.М. Гигиеническая оценка питания студентов высших учебных заведений // Гигиена и санитария. 2019. Т. 98, № 5. С. 540–545. doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-5-540-545
2. Сетко А.Г., Булычева Е.В., Сетко Н.П., Носова Е.И. Гигиеническая оценка фактического питания студентов медицинского вуза и факторов, его формирующих // Оренбургский медицинский вестник. 2019. Т. 7, № 2. С. 57–63.
3. Куаныш Д.А., Абдулдаева А.А. Распространенность алиментарно-зависимых заболеваний среди студентов // Валеология: здоровье — болезнь — выздоровление. 2022. № 4. С. 177–180.
4. Щербаков М.С., Гапонов Е.С. Гигиеническая оценка питания спортсменов-студентов медицинского вуза. В кн.: «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины»: материалы 73-й открытой научно-

- практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием, посвященной 80-летию ВолгГМУ / под ред. В.И. Петрова; 2015 Апрель 22–25; Волгоград. Волгоград : Издательство Волгоградского государственного медицинского университета, 2015. С. 458–459.
5. Hilger J., Loerbroks A., Diehl K. Eating behaviour of university students in Germany: dietary intake, barriers to healthy eating and changes in eating behaviour since the time of matriculation // *Appetite*. 2017. Vol. 109. P. 100–107. doi: 10.1016/j.appet.2016.11.016
6. Менделевич В.Д. Пищевые зависимости, аддикции — нервная анорексия, нервная булимия: руководство по аддиктологии. Санкт-Петербург : Речь, 2007. 768 с.
7. Куцева Е.В., Филатова О.В., Воронина И.Ю., Брынзова С.Е. Гигиеническая оценка пищевого поведения студенческой молодежи промышленного центра Западной Сибири // *Экология человека*. 2021. Т. 28, № 11. С. 20–27. doi: 10.33396/1728-0869-2021-11-20-28
8. Foerde K., Schebendach J.E., Davis L., et al. Restrictive eating across a spectrum from healthy to unhealthy: behavioral and neural mechanisms // *Psychol Med*. 2022. Vol. 52, N 9. P. 1755–1764. doi: 10.1017/S0033291720003542
9. Heaner M.K., Walsh B.T. A history of the identification of the characteristic eating disturbances of Bulimia Nervosa, Binge Eating Disorder and Anorexia Nervosa // *Appetite*. 2013. Vol. 71. P. 445–448. doi: 10.1016/j.appet.2013.06.001
10. Багирова М.М., Димура И.Н. К вопросу об отклонении пищевого поведения борцов. В кн.: Перспективные направления в области физической культуры, спорта и туризма: материалы V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 20-летию факультета физической культуры и спорта Нижневартковского государственного университета / под ред. Л.Г. Пашенко; Нижневартовск, 2015 Март 20–21; Нижневартовск : Издательство Нижневартковского университета, 2015. С. 14–16.
11. Milano W., Milano L., Capasso A. Eating disorders in athletes: from risk management to therapy // *Endocr metab immune disord drug targets*. 2020. Vol. 20, N 1. P. 2–14. doi: 10.2174/1871530319666190418121446
12. Язына Н.А. Нарушения пищевого поведения в спорте. В кн.: Психология спорта: наука, искусство, профессия / под ред. К.А. Бочавера, Л.М. Довжик. Москва : Московский институт психоанализа — Когито-Центр, 2019. С. 95.
13. Шелиспанская Э.В. Риски нарушений пищевого поведения у девушек, занимающихся эстетическими видами спорта. В кн.: Современные технологии в физическом воспитании и спорте: материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием / под ред. А.Ю. Флорова. 2020. Тула : ТППО, 2021. С. 175–180.
14. Каменский Д.А., Трофимова Д.В., Лосев Ю.Н., Курицына А.Е. Расстройства пищевого поведения у спортсменов. В кн.: Актуальные проблемы профессионально-прикладной физической культуры и спорта: межвузовский сборник научно-методических работ Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого / под ред. Ш.А. Керимова. 2020. Санкт-Петербург : Политех-Пресс, 2020. С. 185–189.
15. Каштанова Т.В., Гончарук А.Ф. Взаимосвязь рисков расстройств пищевого поведения с восприятием тела у девушек, занимающихся разными видами спорта // *Психология и педагогика спортивной деятельности*. 2020. № 2. С. 60–4.
16. Филатова О.В., Половинкин С.С., Червова И.В., и др. Оценка психологических особенностей, состава тела и статуса фактического питания женщин с нарушениями пищевого поведения // *Ожирение и метаболизм*. 2018. Т. 15, № 3. С. 28–32. doi: 10.14341/omet9314
17. Brown T.A., Vanzhula I.A., Reilly E.E., et al. Body mistrust bridges interoceptive awareness and eating disorder symptoms // *J Abnorm Psychol*. 2020. Vol. 129, N 5. P. 445–456. doi: 10.1037/abn0000516
18. Ильчик О.А., Сивуха С.В., Скугаревский О.А., Суихи С. Русскоязычная адаптация методики «Шкала оценки пищевого поведения» // *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2011. № 1. С. 39–50.
19. Garner D.M., Olmsted M.P., Polivy J. Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory of anorexia nervosa and bulimia // *International Journal of Eating Disorders*. 1983. Vol. 2, N 2. P. 15–34. doi: 10.1002/1098-108X(198321)2:23.0.CO;2-6
20. Engel M.M., Gadsby S., Corcoran A.W., et al. Waiting longer, feeling fatter: effects of response delay on tactile distance estimation and confidence in females with anorexia nervosa // *Brain Behav*. 2022. Vol. 12, N 3. P. e2422. doi: 10.1002/brb3.2422
21. Longarzo M., Mele G., Alfano V., et al. Gender brain structural differences and interoception // *Front Neurosci*. 2021. Vol. 14. P. 586860. doi: 10.3389/fnins.2020.586860

REFERENCES

1. Gorbatkova EYu, Zulkarnaev TR, Akhmadullin UZ, Akhmadullina KhM. Hygienic evaluation of nutrition in students of higher educational institutions. *Hygiene and Sanitation*. 2019;98(5):540–545. (In Russ). doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-5-540-545
2. Setko AG, Bulychева EV, Setko NP, Nosova EI. hygienic assessment of the actual food of students of medical higher education institution and the factors of its forming. *Orenburg Medical Bulletin*. 2019;7(2):57–63. (In Russ).
3. Kuanysh DA, Abduldaeva AA. Prevalence of alimentary-dependent diseases among students. *Valeology: Health — Illnes — Recovery*. 2019;(4):177–180. (In Russ).
4. Shherbakov MS, Gaponov ES. Gigenicheskaja ocenka pitaniya sportsmenov-studentov medicinskogo vuza. In: Petrov VI, editor. "Aktual'nye problemy jeksperimental'noj i klinicheskoy mediciny": materialy 73-j otkrytoj nauchno-prakticheskoy konferencii molodyh uchenyh i studentov VolgGMU s mezhdunarodnym uchastiem, posvjashhennoj 80-letiju VolgGMU; 2015 Apr 22–25; Volgograd. Volgograd: Izdatel'stvo Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta; 2015. P. 458–459. (In Russ).
5. Hilger J, Loerbroks A, Diehl K. Eating behaviour of university students in Germany: dietary intake, barriers to healthy eating and changes in eating behaviour since the time of matriculation. *Appetite*. 2017;109:100–107. doi: 10.1016/j.appet.2016.11.016

6. Mendelevich VD. *Pishhevye zavisimosti, addikcii — nervnaja anoreksija, nervnaja bulimija: rukovodstvo po addiktologii*. Saint-Petersburg: Rech'; 2007. 768 p. (In Russ).
7. Kutseva EV, Filatova OV, Voronina IYu, Brynzova SE. Eating behavior in students of a West Siberian industrial center: a hygienic assessment. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021;28(11):20–28. (In Russ). doi: 10.33396/1728-0869-2021-11-20-28
8. Foerde K, Schebendach JE, Davis L, et al. Restrictive eating across a spectrum from healthy to unhealthy: behavioral and neural mechanisms. *Psychol Med*. 2022;52(9):1755–1764. doi: 10.1017/S0033291720003542
9. Heaner MK, Walsh BT. A history of the identification of the characteristic eating disturbances of Bulimia Nervosa, Binge Eating Disorder and Anorexia Nervosa. *Appetite*. 2013;71:445–448. doi: 10.1016/j.appet.2013.06.001
10. Bagirova MM, Dimura IN. K voprosu ob otklonenii pishhevo-go povedeniya borcov In: Pashhenko LG, editor. *Perspektivnye napravleniya v oblasti fizicheskoy kul'tury, sporta i turizma: materialy V Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, posvjashhennoj 20-letiju fakul'teta fizicheskoy kul'tury i sporta Nizhnevar'tovskogo gosudarstvennogo universiteta*; Nizhnevar'tovsk, 2015 March 20–21; Nizhnevar'tovsk: Izdatel'stvo Nizhnevar'tovskogo universiteta; 2015. P. 14–16. (In Russ).
11. Milano W, Milano L, Capasso A. Eating disorders in athletes: from risk management to therapy. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(1):2–14. doi: 10.2174/1871530319666190418121446
12. Zyazina NA. Eating disorders in sports. In: Bocharov KA, Dovzhik LM, editors. *Psihologija sporta: nauka, iskusstvo, professija*. Moscow: Moskovskij institut psihoanaliza — Kogito-Centr; 2019. P. 95. (In Russ).
13. Shelispanskaja JeV. Riski narushenij pishhevo-go povedeniya u devushek, zanimajushhijhsja jesteticheskimi vidami sporta. In: Florov AJu, editor. *Sovremennye tehnologii v fizicheskom vos-pitanii i sporte: materialy vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem*. 2020. Tula: TPPO; 2021. P. 175–180. (In Russ).
14. Kamenskij DA, Trofimova DV, Losev JuN, Kuricyna AE. Rasstrojstva pishhevo-go povedeniya u sportsmenov. In: Kerimov ShA, editor. *Aktual'nye problemy professional'no-prikladnoj fizicheskoy kul'tury i sporta: mezhvuzovskij sbornik nauchno-metodicheskikh rabot Sankt-Peterburgskij politehnicheskij universitet Petra Velikogo*. Saint-Petersburg: Politeh-Press; 2020. (In Russ).
15. Kashtanova T, Goncharuk A. Relationship between the risks of eating disorders and body perception in girls involved in different sports. *Sports Psychologist*. 2020;(2):60–64. (In Russ).
16. Filatova OV, Polovinkin SS, Chervova IV, et al. Evaluation of psychological characteristics, body composition and status of actual nutrition of women with eating disorders // Obesity and metabolism. 2018;15(3):28–32. (In Russ). doi: 10.14341/omet9314
17. Brown TA, Vanzhula IA, Reilly EE, et al. Body mistrust bridges interoceptive awareness and eating disorder symptoms. *J Abnorm Psychol*. 2020;129(5):445–456. doi: 10.1037/abn0000516
18. Il'chik OA, Sivuha SV, Skugarevskij OA, Suihi S. Russkojazychnaja adaptacija metodiki "Shkala ocenki pishhevo-go povedeniya". *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology*. 2011;1:39–50. (In Russ).
19. Garner DM, Olmsted MP, Polivy J. Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory of anorexia nervosa and bulimia. *International Journal of Eating Disorders*. 1983;2(2):15–34. doi: 10.1002/1098-108X(198321)2:23.0.CO;2-6
20. Engel MM, Gadsby S, Corcoran AW, et al. Waiting longer, feeling fatter: effects of response delay on tactile distance estimation and confidence in females with anorexia nervosa. *Brain Behav*. 2022;12(3):e2422. doi: 10.1002/brb3.2422
21. Longarzo M, Mele G, Alfano V, et al. Gender brain structural differences and interoception. *Front Neurosci*. 2021;14:586860. doi: 10.3389/fnins.2020.586860

ОБ АВТОРАХ

***Давлетова Наиля Ханифовна**, к.м.н., доцент;
адрес: Россия, 420010, Казань,
Деревня Универсиады, 35;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2014-1746>;
eLibrary SPIN: 4207-6619;
e-mail: davletova0681@mail.ru

Тafeeva Елена Анатольевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4161-2463>;
eLibrary SPIN: 2265-1810;
e-mail: tafeeva@mail.ru

AUTHORS INFO

***Nailya Ch. Davletova**, MD, Cand. Sci. (Med.),
associate professor;
address: 35 Derevnja Universiady, 420010, Kazan', Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2014-1746>;
eLibrary SPIN: 4207-6619;
e-mail: davletova0681@mail.ru

Elena A. Tafeeva, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4161-2463>;
eLibrary SPIN: 2265-1810;
e-mail: tafeeva@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109943>

Мелкодисперсные взвешенные вещества в атмосферном воздухе как фактор риска бронхиальной астмы у взрослых

Л.М. Фатхутдинова¹, Г.А. Тимербулатова¹, Ш.Х. Зарипов², Л.И. Яппарова¹,
А.В. Абляева¹, А.А. Савельев², Е.П. Сизова³, Р.Р. Залялов⁴

¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация;

² Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Российская Федерация;

³ Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан), Казань, Российская Федерация;

⁴ Республиканский медицинский информационно-аналитический центр, Казань, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Целью исследования явилось изучение роли мелкодисперсных взвешенных частиц в атмосферном воздухе в формировании аллергического, неаллергического и смешанного фенотипов бронхиальной астмы у взрослых.

Методы. Анализ загрязнения атмосферного воздуха мелкодисперсными частицами в г. Казани выполняли по базе данных социально-гигиенического мониторинга Центра гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан за 2014–2020 гг. Для изучения взаимосвязи между уровнем загрязнения атмосферного воздуха мелкодисперсными частицами и бронхиальной астмой у взрослых (18–65 лет) проведён ретроспективный анализ заболеваемости бронхиальной астмой (коды по МКБ-10 J45.0, J45.1, J45.8) за тот же период среди населения г. Казани. Использовали региональную медицинскую информационную систему «Электронное здравоохранение Республики Татарстан». Статистическое моделирование осуществляли с применением метода смешанных моделей на основе распределения Пуассона или отрицательного биномиального распределения.

Результаты. Среднегодовой абсолютный риск бронхиальной астмы у взрослого населения г. Казани составил 0,51 на 100 населения в возрасте 18–65 лет, прирост — 0,09 на 100 населения (17,6%) в год ($p=0,039$). Увеличение максимальных годовых концентраций $PM_{2,5}$ на 10 мкг повышало абсолютный риск неаллергической бронхиальной астмы на 0,066 на 100 населения в возрасте 18–65 лет ($p=0,043$). Аналогичные зависимости, но без статистической значимости на уровне $p < 0,05$, выявлены для таких экспозиционных параметров, как максимальные годовые массовые концентрации PM_{10} и массы частиц, депонированных в трахеобронхиальном и альвеолярном отделах лёгких. Для аллергической и смешанной астмы не выявлено статистически значимых связей с массовыми концентрациями и депонированными дозами взвешенных частиц.

Выводы. Загрязнение атмосферного воздуха мелкодисперсными взвешенными частицами повышает риск развития неаллергического фенотипа бронхиальной астмы у взрослых, что может быть связано с особыми патогенетическими механизмами, в том числе реакцией эпителия на осаждение мелкодисперсных частиц.

Ключевые слова: бронхиальная астма; взвешенные вещества; максимальные годовые концентрации; депонированные дозы; атмосферный воздух; 18–65 лет; заболеваемость.

Как цитировать:

Фатхутдинова Л.М., Тимербулатова Г.А., Зарипов Ш.Х., Яппарова Л.И., Абляева А.В., Савельев А.А., Сизова Е.П., Залялов Р.Р. Мелкодисперсные взвешенные вещества в атмосферном воздухе как фактор риска бронхиальной астмы у взрослых // Экология человека. 2022. Т. 29, № 12. С. 875–887.
DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109943>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109943>

Particulate matter in the ambient air as a risk factor of bronchial asthma in adults

Liliya M. Fatkhutdinova¹, Guzel A. Timerbulatova¹, Shamil K. Zaripov², Lyalya I. Yapparova¹, Anastasiya V. Ablyayeva¹, Anatolii A. Saveliev², Elena P. Sizova³, Ramil R. Zalyalov⁴

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation;

² Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation;

³ Center of Hygiene and Epidemiology in the Republic of Tatarstan (Tatarstan), Kazan, Russian Federation;

⁴ Republican Medical Center for Information and Analysis, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

AIM: to study the role of fine suspended particles in the atmospheric air in the formation of allergic, non-allergic and mixed phenotypes of bronchial asthma in adults.

METHODS: The analysis of atmospheric air pollution by fine particles in Kazan was carried out according to the database of social and hygienic monitoring of the Center for Hygiene and Epidemiology in the Republic of Tatarstan for 2014–2020. To study the relationship between the level of atmospheric air pollution with fine particles and bronchial asthma in adults (18–65 years old), a retrospective analysis of the incidence of bronchial asthma (ICD-10 codes J45.0, J45.1, J45.8) was carried out during the same period among the population of Kazan. The regional medical information system "Electronic Health of the Republic of Tatarstan" was used. Statistical modeling was carried out using the method of mixed models based on the Poisson distribution or the negative binomial distribution.

RESULTS: The average annual absolute risk of bronchial asthma in the adult population of Kazan was 0.51 per 100 people aged 18–65 years, an increase of 0.09 per 100 people (17.6%) per year ($p=0.039$). An increase in the annual maximum concentrations of $PM_{2.5}$ by 10 μg increased the absolute risk of non-allergic bronchial asthma by 0.066 per 100 people aged 18–65 years ($p=0.043$). Similar dependences, but without statistical significance at the level of $p < 0.05$, were found for such exposure parameters as the mass concentration of PM_{10} and the mass of particles deposited in the tracheobronchial and alveolar sections of the lungs. For allergic and mixed asthma, no statistically significant relationships with mass concentrations and deposited doses of suspended particles were found.

CONCLUSION: Air pollution with fine suspended particles increases the risk of developing a non-allergic phenotype of adult bronchial asthma, which may be associated with specific pathogenetic mechanisms, including the reaction of the epithelium to the deposition of fine particles.

Keywords: bronchial asthma; ambient particulate matter; annual maximal concentrations; deposited doses; ambient air; 18-65-year-old; incidence.

To cite this article:

Fatkhutdinova LM, Timerbulatova GA, Zaripov ShKh, Yapparova LI, Ablyayeva AV, Saveliev AA, Sizova EP, Zalyalov RR. Particulate matter in the ambient air as a risk factor of bronchial asthma in adults. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2022;29(12):875–887. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109943>

ВВЕДЕНИЕ

Одна из актуальных проблем экологии человека — воздействие загрязнённой воздушной среды на здоровье, включая повышенный риск поражений дыхательной системы [1, 2]. Бронхиальная астма, являющаяся одним из самых распространённых хронических неинфекционных заболеваний [3], может быть связана с наличием в окружающей среде взвешенных частиц. Показано, что присутствие в атмосферном воздухе аэрозолей увеличивает риск обострений бронхиальной астмы [4–6], а также приводит к возникновению астмы у детей 0–18 лет [7]. Вопрос о том, связана ли заболеваемость астмой у взрослых с воздействием взвешенных веществ атмосферного воздуха, остаётся открытым. Работ в этом направлении недостаточно, а имеющиеся данные противоречивы [8–12]: относительные риски были около 1,0 и в большинстве исследований не достигали критического уровня статистической значимости.

Бронхиальная астма является гетерогенным заболеванием и представлена несколькими фенотипами, имеющими разные патогенетические механизмы [13]. Среди её фенотипов выделяют аллергическую и неаллергическую астму, различающиеся по наличию атопии, типу воспаления дыхательных путей, чувствительности к терапии ингаляционными глюкокортикостероидами, а также смешанный вариант.

В предыдущих исследованиях [8–12] в качестве исходов рассматривались обычно все случаи бронхиальной астмы, при этом анализ по отдельным фенотипам не проводился. Неопределённость полученных к настоящему времени результатов может быть связана и с тем, что до сих пор нет единого мнения относительно того, какой тип метрик экспозиции наилучшим образом характеризует воздействие взвешенных веществ на патогенетические процессы, приводящие к появлению бронхиальной астмы. Выводы, полученные учёными, основывались на анализе связи бронхиальной астмы со среднегодовыми или среднесуточными массовыми концентрациями взвешенных веществ; практически не рассматривались максимальные концентрации, а также такие новые метрики экспозиции, как массы осевших в различных отделах лёгких частиц [14, 15].

Цель работы — изучение роли мелкодисперсных взвешенных частиц в атмосферном воздухе в формировании аллергического, неаллергического и смешанного фенотипов бронхиальной астмы взрослых.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведён анализ многолетнего (2014–2020 гг.) массива данных по мониторингу содержания мелкодисперсных взвешенных веществ в атмосферном воздухе г. Казани. ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)» (<https://fbuz16.ru>) в 15 постах

наблюдений (мониторинговые точки), расположенных в жилых зонах г. Казани, проводит контроль содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе с использованием анализатора пыли DustTrak™ II Aerosol Monitor 8530 (TSI Inc., США). Анализатор пыли имеет встроенную функцию фракционного разделения аэрозольных частиц в пробе и измеряет общую массовую концентрацию (TSP) и массовую концентрацию отдельных фракций аэрозольных частиц ($PM_{2.5}$ и PM_{10}). База данных по содержанию взвешенных веществ в атмосферном воздухе получена путём формирования пользовательских отчётов из программы АИС «СГМ» (автоматизированная информационная система «Социально-гигиенический мониторинг»), используемой в Центре гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан) для учёта, накопления многолетних данных, анализа, оценки и прогноза сведений, в том числе по исследованиям атмосферного воздуха.

Обработка массива данных включала подготовку первичной электронной базы данных, оценку качества и сортировку первичных данных, подготовку итоговой базы данных, агрегацию данных и статистический анализ. Итоговая база данных состояла из рядов замеров в 4290 пространственно-временных точках и была использована для расчётов среднегодовых и максимальных годовых концентраций в мониторинговых точках. Среднегодовые концентрации рассчитывались как среднее арифметическое концентраций, измеренных в течение календарного года в отдельной мониторинговой точке. Максимальные годовые концентрации соответствовали наибольшей из концентраций, зафиксированных в течение календарного года в каждой из мониторинговых точек.

Для оценки массовых доз оседаемых в лёгких аэрозольных частиц был разработан метод восстановления функции распределения концентрации аэрозольных частиц по размерам по фактическим концентрациям $PM_{2.5}$ и PM_{10} в предположении о логнормальном распределении, характерном для атмосферных аэрозолей, что позволило перейти от ступенчатой функции распределения, основанной на трёх фактических концентрациях ($PM_{2.5}$, PM_{10} , TSP), к описанию дисперсности аэрозоля в виде непрерывной функции [16]. Для последующего расчёта долей масс аэрозольных частиц, осевших в различных зонах дыхательных путей человека, использовалась свободно распространяемая программа MPPD (Multiple-Path Particle Dosimetry) [17].

Среднегодовые и максимальные годовые концентрации общей фракции аэрозоля, фракций PM_{10} и $PM_{2.5}$ для соответствующей временно-пространственной точки, а также рассчитанные на их основе массы аэрозоля, осевшего в различных отделах лёгких (общая депонированная масса аэрозоля, трахеобронхиальная и респираторная фракции), использовались в качестве экспозиционных параметров.

Одновременно на территориях, прилегающих к постам наблюдений за содержанием взвешенных веществ,

был проведён сбор данных о новых случаях бронхиальной астмы среди взрослого населения (18–65 лет) г. Казани за 2014–2020 гг. с использованием базы данных Республиканского медицинского информационно-аналитического центра (<https://rmiac.tatarstan.ru>). Данные о выявленных случаях заболеваний формировались на основании записей, которые врач вводит в Региональную медицинскую информационную систему (РМИС) при обращении пациентов в медицинскую организацию или при выявлении заболевания медицинским работником. Отчёт о вновь выявленных случаях бронхиальной астмы формировали по всем кодам МКБ-10 (атопическая бронхиальная астма — код J45.0, неаллергическая бронхиальная астма — код J45.1, смешанная бронхиальная астма — код J45.8), применявшимся для кодировки случаев бронхиальной астмы, с указанием возраста и адреса (улица, номер дома) проживания пациента. Всего выявлено 29 350 случаев бронхиальной астмы по г. Казани в возрастной группе 18–65 лет за 2014–2020 гг. при размере выборки 8 598 204 человек-лет. В соответствии с принятым в геоинформационных исследованиях подходом [18] для анализа выбирались адреса жилых домов в радиусе до 1 км от мониторинговых точек контроля качества атмосферного воздуха. Отобраны все пациенты с бронхиальной астмой в возрасте от 18 до 65 лет, проживающие на данных территориях, с последующим расчётом абсолютных рисков (число новых случаев на 100 человек) с учётом численности населения, проживающего на выбранных территориях; всего выявлено 5063 случая бронхиальной астмы (17,3% от общего числа случаев по г. Казани в данной возрастной группе за 2014–2022 гг.) при размере выборки 435 939 человек-лет.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения РФ (протокол № 4 от 28.04.2020 г.).

Статистический анализ динамики заболеваемости бронхиальной астмой проводили с применением линейного регрессионного анализа. Динамику параметров загрязнения атмосферного воздуха взвешенными веществами исследовали методом смешанных линейных моделей [19], где год наблюдения выступал в качестве фиксированного фактора, а мониторинговая точка — в качестве случайного фактора. Для статистического моделирования связи новых случаев бронхиальной астмы и переменных, описывающих загрязнение атмосферного воздуха взвешенными веществами, также использовали метод смешанных моделей [19]; мониторинговая точка и экспозиционная переменная выступали в качестве фиксированных факторов, год наблюдения — в качестве случайного фактора. В качестве параметров экспозиции применяли среднегодовые или максимальные годовые концентрации фракций $PM_{2,5}$, PM_{10} , общей взвешенной фракции (TSP), а также рассчитанные на их основе массы аэрозоля, осевшие в различных отделах дыхательной системы (общая

депонированная масса аэрозоля, трахеобронхиальная и респираторная фракции); результаты представлены в виде диапазона (min–max), среднего значения (M) с 95% доверительным интервалом (ДИ), медианы (Me) с межквартильным диапазоном (Q1–Q3). В качестве переменной отклика использовали как все случаи бронхиальной астмы, так и случаи бронхиальной астмы, относящиеся к одному из фенотипов. Тестировали соответствие числовых данных двум типам распределения: распределению Пуассона и отрицательному биномиальному распределению с последующим подбором оптимальной модели (по показателям сверхдисперсии и разбросу остатков). Полученные результаты интерпретировали с учётом критического уровня статистической значимости $p < 0,05$. Статистическую обработку и визуализацию результатов осуществляли с использованием программной среды R (версия 4.0.5): пакеты MASS, ggplot2, nmls, lme4 [20].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первичная заболеваемость бронхиальной астмой среди взрослого населения г. Казани (18–65 лет) в 2014–2020 гг. составила от 0,15 до 0,97 на 100 населения, среднемноголетнее значение — 0,51 на 100 населения (95% ДИ: 0,44–0,58), Me — 0,52 на 100 населения (межквартильный интервал — 0,38–0,57). В выборке населения, проживающего в радиусе до 1 км от 15 мониторинговых точек, которые отбирались в соответствии с задачами социально-гигиенического мониторинга на основе предварительно проведённой идентификации рисков, первичная заболеваемость бронхиальной астмой в 2014–2020 гг. была существенно выше и составила от 0 до 7,86 на 100 населения, среднемноголетнее значение — 1,36 на 100 населения (95% ДИ: 1,34–1,38), Me — 1,02 на 100 населения (межквартильный интервал — 0,66–1,69).

В целом наблюдался рост первичной заболеваемости бронхиальной астмой с увеличением показателя на 0,09 на 100 населения ежегодно (темп прироста — 17,6% в год) ($p=0,039$) (рис. 1). Рост заболеваемости бронхиальной астмой наблюдался в первую очередь за счёт неаллергического (на 0,011 на 100 населения ежегодно, $p=0,049$) и смешанного фенотипа (на 0,034 на 100 населения ежегодно, $p=0,039$). Рост заболеваемости аллергической астмой (на 0,028 на 100 населения ежегодно) не достигал уровня статистической значимости ($p=0,093$). В мониторинговых точках при относительно стабильных показателях первичной заболеваемости бронхиальной астмой в целом и смешанной бронхиальной астмой наблюдался рост заболеваемости аллергическим фенотипом бронхиальной астмы (на 0,053 на 100 населения ежегодно, $p=0,025$) и неаллергическим фенотипом (на 0,019 на 100 населения ежегодно, $p=0,009$).

Вычисляли статистические характеристики среднегодовых и максимальных годовых концентраций, а также масс аэрозоля, депонированных в различных отделах

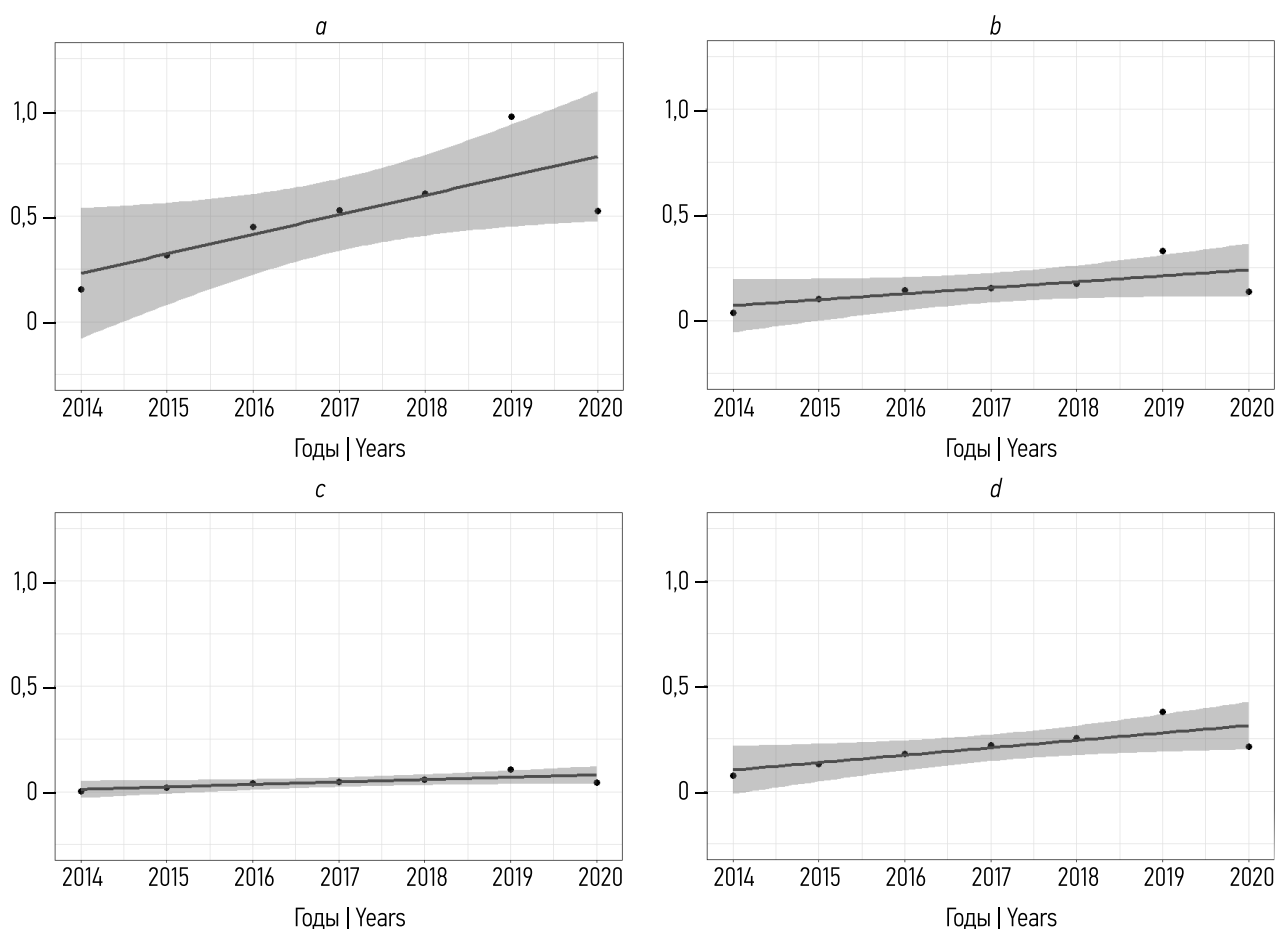


Рис. 1. Абсолютный риск (АР) на 100 населения в возрасте 18–65 лет бронхиальной астмы в целом (БА — *a*) и отдельных её фенотипов: *b* — J45.0, аллергическая БА, *c* — J45.1, неаллергическая БА, *d* — J45.8, смешанная БА за 2014–2020 гг. Точками представлены величины АР для соответствующего календарного года; линиями обозначены предсказанные по линейной регрессионной модели значения АР и их 95% доверительные интервалы: *a* — БА (все случаи): $\beta(\text{год})=0,09$; $SE=0,03$; $R^2=0,53$; $p=0,039$; *b* — аллергическая БА: $\beta(\text{год})=0,03$; $SE=0,01$; $R^2=0,35$; $p=0,093$; *c* — неаллергическая БА: $\beta(\text{год})=0,01$; $SE=0,004$; $R^2=0,49$; $p=0,049$; *d* — смешанная БА: $\beta(\text{год})=0,04$; $SE=0,01$; $R^2=0,55$; $p=0,035$.

Fig. 1. Absolute risk (AR) per 100 population aged 18–65 years of all cases of bronchial asthma (BA — *a*) and its phenotypes: *b* — J45.0, allergic BA, *c* — J45.1, non-allergic BA, *d* — J45.8, mixed BA) for the period from 2014 to 2020. The dots represent the AR estimates for the corresponding calendar year; the lines indicate the AR estimates predicted by the linear regression model and their 95% confidence intervals: *a* — bronchial asthma (all cases): $\beta(\text{year})=0,09$; $SE=0,03$; $R^2=0,53$; $p=0,039$; *b* — allergic BA: $\beta(\text{year})=0,03$; $SE=0,01$; $R^2=0,35$; $p=0,093$; *c* — non-allergic BA: $\beta(\text{year})=0,01$; $SE=0,004$; $R^2=0,49$; $p=0,049$; *d* — mixed BA: $\beta(\text{year})=0,04$; $SE=0,01$; $R^2=0,55$; $p=0,035$.

дыхательной системы (табл. 1). Статистические данные по среднегодовым и максимальным годовым концентрациям фракций аэрозоля, измеренным в отдельных мониторинговых точках в течение 2014–2020 гг., и соответствовавшим им массам аэрозоля, депонированным в различных отделах дыхательной системы приведены на рис. 2 и 3.

В 2014–2020 гг. отмечался рост среднегодовых концентраций для общей фракции аэрозоля ($p < 0,001$) и фракции PM_{10} ($p < 0,001$), снижение — для фракции $PM_{2,5}$ ($p < 0,001$). Максимальные за год концентрации оставались стабильными для общей фракции, но демонстрировали рост для фракций PM_{10} ($p=0,025$) и $PM_{2,5}$ ($p=0,023$).

В табл. 2 приведены характеристики моделей, описывающих статистически значимую взаимосвязь между загрязнением атмосферного воздуха и новыми случаями бронхиальной астмы среди взрослого населения.

Анализ построенных моделей показал, что повышение максимальных за год концентраций $PM_{2,5}$ на 10 мкг увеличивает абсолютный риск неаллергической бронхиальной астмы на величину, равную 0,066 на 100 населения ежегодно ($p=0,043$), т.е. при сохраняющихся тенденциях роста экспозиционных нагрузок можно спрогнозировать существенный рост неаллергического фенотипа бронхиальной астмы. Увеличение максимальных годовых концентраций PM_{10} также связано с повышением абсолютного риска неаллергической бронхиальной астмы, но без статистической значимости ($p=0,067$). Увеличение депонированных доз, которые рассчитаны для различных отделов респираторного тракта (трахеобронхиальная и респираторная фракции) на основе данных по максимальным годовым концентрациям и с учётом дисперсности, восстановленной с применением логнормального распределения, связано с увеличением абсолютного риска неаллергической

Таблица 1. Среднегодовые и максимальные годовые концентрации взвешенных веществ в 15 мониторинговых точках г. Казани в период 2014–2020 гг. (93 пространственно-временные точки)

Table 1. Average annual and maximal annual concentrations of particulate matter at 15 monitoring points in Kazan for the period from 2014 to 2020 (93 spatiotemporal points)

Концентрации взвешенных веществ Concentrations of particulate matter	Min–Max	M [95% ДИ]	Me (Q1–Q3)	ПДК [21]
Среднегодовые концентрации общей фракции аэрозоля, мкг/м ³ Average annual concentrations of total suspended particles, µg/m ³	52,9–223,9	129,7 [117,2–144,5]	124,5 (103,1–155,6)	75
Среднегодовые концентрации фракции PM ₁₀ , мкг/м ³ PM10 average annual concentrations, µg/m ³	21,4–119,2	65,8 [60,7–71,6]	61,6 (46,3–84,2)	40
Среднегодовые концентрации фракции PM _{2,5} , мкг/м ³ PM2.5 average annual concentrations, µg/m ³	0–84,2	20,4 [14,4–25,8]	20,7 (8,6–26,7)	25
Максимальные годовые концентрации общей фракции аэрозоля, мкг/м ³ Maximal annual concentrations of total suspended particles, µg/m ³	140–769	497,7 [465,3–530,0]	521 (360–637)	500
Максимальные годовые концентрации фракции PM ₁₀ , мкг/м ³ PM10 maximal annual concentrations, µg/m ³	59–453	266,5 [245,2–277,8]	248 (194–348)	300
Максимальные годовые концентрации фракции PM _{2,5} , мкг/м ³ PM2.5 maximal annual concentrations, µg/m ³	0–420	137 [123,7–150,3]	127 (105–171)	160
Среднегодовая масса аэрозоля, депонированного в лёгких, мг Average annual mass of particles deposited in the lungs, mg	0,0141–0,2024	0,0468 [0,0395–0,0864]	0,0389 (0,0271–0,0522)	Нет
Среднегодовая масса аэрозоля, депонированного в трахеобронхиальном отделе лёгких, мг Average annual mass of particles deposited in the tracheobronchial section of the lungs, mg	0,0001–0,0111	0,0024 [0,0019–0,0043]	0,0017 (0,0011–0,0025)	Нет
Среднегодовая масса аэрозоля, депонированного в альвеолярном отделе лёгких, мг Average annual mass of particles deposited in the alveolar section of the lungs, mg	0,0000–0,0153	0,0029 [0,0023–0,0051]	0,0020 (0,0014–0,0031)	Нет
Максимальная годовая масса аэрозоля, депонированного в лёгких, мг Maximal annual mass of particles deposited in the lungs, mg	0,0139–0,2174	0,1100 [0,0985–0,2085]	0,1083 (0,0792–0,1588)	Нет
Максимальная годовая масса аэрозоля, депонированного в трахеобронхиальном отделе лёгких, мг Maximal annual mass of particles deposited in the tracheobronchial section of the lungs, mg	0,0008–0,0171	0,0072 [0,0064–0,0136]	0,0074 (0,0052–0,0095)	Нет
Максимальная годовая масса аэрозоля, депонированного в альвеолярном отделе лёгких, мг Maximal annual mass of particles deposited in the alveolar section of the lungs, mg	0,0001–0,0196	0,0091 [0,0082–0,0173]	0,0096 (0,0046–0,0126)	Нет

Примечание: ПДК — предельно допустимая концентрация.

Note: ПДК — maximum allowable concentration.

бронхиальной астмы, но также без статистической значимости ($p=0,088$ и $p=0,094$ соответственно).

Статистическое моделирование не выявило статистически значимой связи первичной заболеваемости другими

фенотипами бронхиальной астмы (аллергическая астма, смешанная астма) с массовыми концентрациями и депонированными дозами взвешенных веществ. Статистически значимый риск развития неаллергического фенотипа

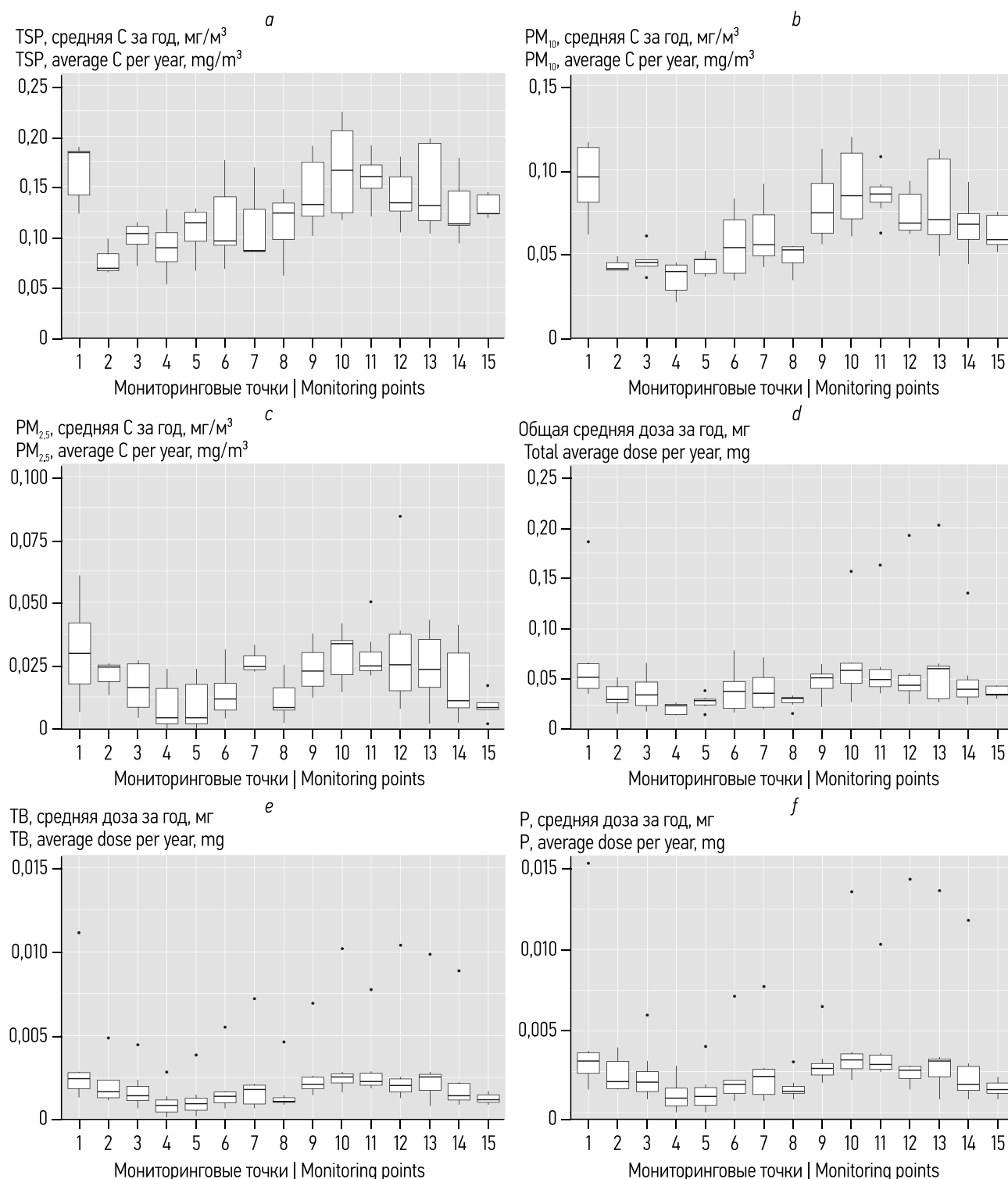


Рис. 2. Среднегодовые концентрации (С) взвешенных частиц в 15 мониторинговых точках г. Казани в 2014–2020 гг.: *a* — общая фракция взвешенных веществ (TSP); *b* — фракция аэрозоля взвешенных частиц с аэродинамическим размером менее 10 мк (PM₁₀); *c* — фракция аэрозоля взвешенных частиц с аэродинамическим размером менее 0,25 мк (PM_{2.5}); соответствующие концентрациям массы взвешенных частиц, депонированных в лёгких: *d* — общая масса взвешенных частиц; *e* — масса частиц, депонированных в трахеобронхиальном отделе лёгких; *f* — масса частиц, депонированных в альвеолярном отделе лёгких. ТВ — трахеобронхиальный отдел, Р — альвеолярный отдел. Боксплот.

Fig. 2. Average annual concentrations (C, µg/m³) at 15 monitoring points in the city of Kazan in the period from 2014 to 2020: *a* — of the total fraction of suspended particles (TSP); *b* — PM₁₀ fraction; *c* — PM_{2.5} fraction; and the corresponding mass of suspended particles deposited in the lungs (mg): *d* — total mass of particles deposited in the lungs; *e* — mass of particles deposited in the tracheobronchial section of the lungs; *f* — mass of particles deposited in the alveolar section of the lungs. TB — tracheobronchial region, P — alveolar region. Boxplot.

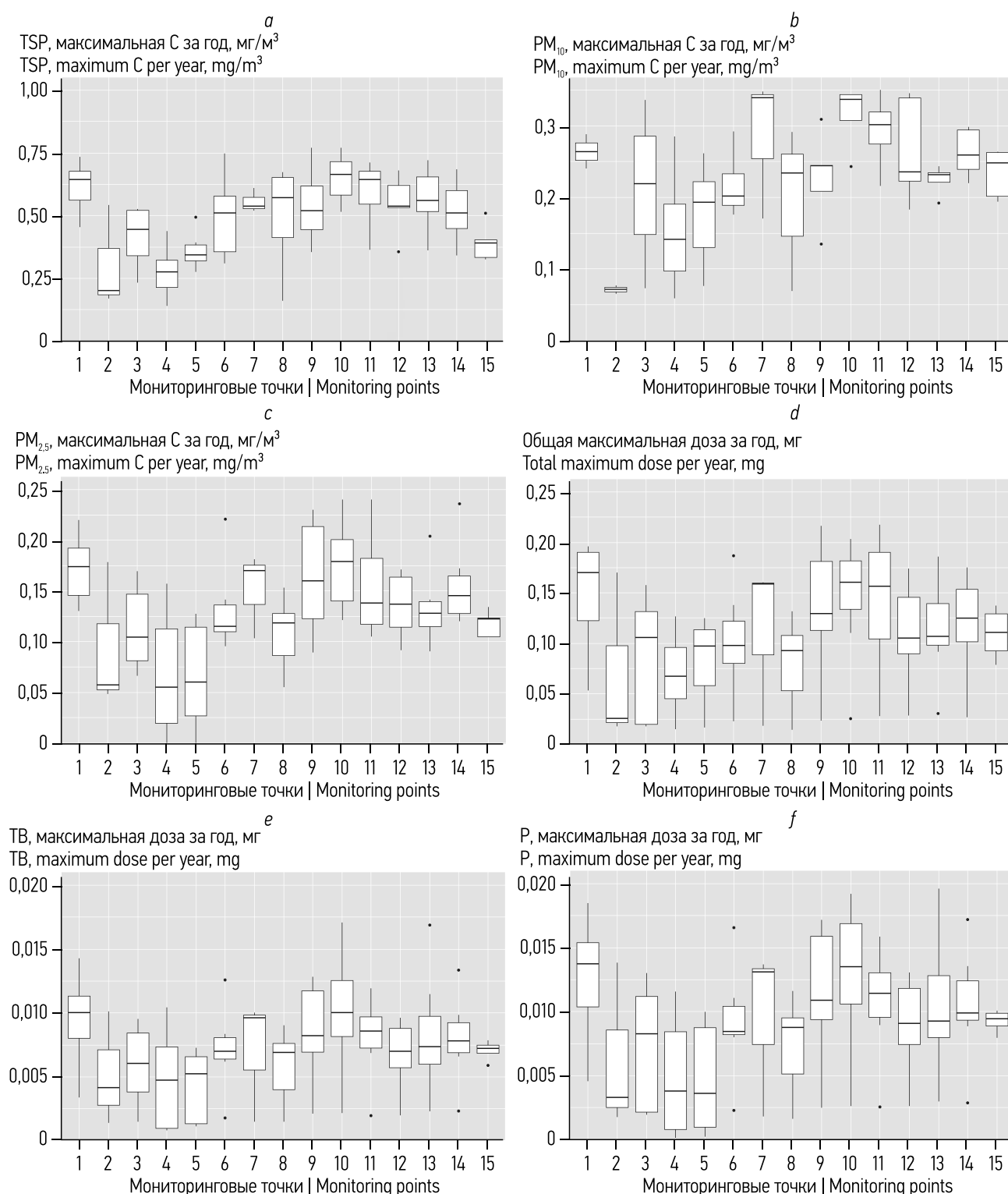


Рис. 3. Максимальные годовые концентрации взвешенных частиц в 15 мониторинговых точках г. Казани в 2014–2020 гг.: *a* — общая фракция взвешенных веществ (TSP); *b* — фракция аэрозоля взвешенных частиц с аэродинамическим размером менее 10 мк (PM_{10}); *c* — фракция аэрозоля взвешенных частиц с аэродинамическим размером менее 0,25 мк ($\text{PM}_{2.5}$); соответствующие концентрациям массы взвешенных частиц, депонированных в лёгких: *d* — общая масса взвешенных частиц; *e* — депонированных в трахеобронхиальном отделе лёгких; *f* — депонированных в альвеолярном отделе лёгких. ТВ — трахеобронхиальный отдел, Р — альвеолярный отдел. Боксплот.

Fig. 3. Maximum annual concentrations (C , $\mu\text{g}/\text{m}^3$) at 15 monitoring points in the city of Kazan in the period from 2014 to 2020: *a* — of the total fraction of suspended particles (TSP); *b* — PM_{10} fraction; *c* — $\text{PM}_{2.5}$ fraction; and the corresponding mass of suspended particles deposited in the lungs (mg): *d* — total mass of particles deposited in the lungs; *e* — mass of particles deposited in the tracheobronchial section of the lungs; *f* — mass of particles deposited in the alveolar section of the lungs. TB — tracheobronchial region, P — alveolar region. Boxplot.

Таблица 2. Смешанные регрессионные модели, описывающие статистически значимую связь между загрязнением атмосферного воздуха мелкодисперсными частицами и новыми случаями неаллергической бронхиальной астмы

Table 2. Mixed regression models describing a statistically significant relationship between particulate matter in ambient air and incidence of non-allergic bronchial asthma

Модель (формула) Model (formula)	Экспозиционная переменная Exposure variable	Коэффициент пропорциональности a_1 и стандартная ошибка (SE), уровень статистической значимости p для экспозиционной переменной Proportionality coefficient (a_1) and standard error (SE), level of statistical significance p for the exposure variable
$\ln(\text{countJ45.1/pop}) \sim a_{0i} + a_1 * X$	Максимальная годовая концентрация фракции $PM_{2,5}$, мг/м^3 PM2.5 maximal annual concentrations, $\mu\text{g/m}^3$	2,46 (1,21); 0,043
	Максимальная годовая концентрация фракции PM_{10} , мг/м^3 PM10 maximal annual concentrations, $\mu\text{g/m}^3$	1,36 (0,74); 0,067
	Максимальная годовая масса аэрозоля, депонированного в трахеобронхиальном отделе лёгких, мг Maximal annual mass of particles deposited in the tracheobronchial section of the lungs, mg	43,77 (25,69); 0,088
	Максимальная годовая масса аэрозоля, депонированного в альвеолярном отделе лёгких, мг Maximal annual mass of particles deposited in the alveolar section of the lungs, mg	33,50 (20,04); 0,094

Примечание: countJ45.1 — число новых случаев неаллергической бронхиальной астмы среди населения; pop — численность населения, проживающего в радиусе до 1 км от мониторинговых точек; a_{0i} — i -мониторинговая точка, $i=[1,15]$; a_1 — коэффициент пропорциональности; X — экспозиционная переменная; год наблюдения (2014–2020 гг.) принимался в качестве случайного фактора; тип распределения — Пуассоновское распределение.

Note: countJ45.1 - the number of new cases of non-allergic bronchial asthma among the population; pop — the population living within a distance of up to 1 km from the monitoring points; a_{0i} — i -monitoring point, $i=[1,15]$; a_1 — the coefficient of proportionality; X — the exposure variable; the year of observation (2014–2020) was taken as a random factor; distribution type — Poisson distribution.

бронхиальной астмы взрослых при вдыхании мелкодисперсных частиц может быть связан с особыми патогенетическими механизмами, в том числе реакцией эпителия на осаждение мелкодисперсных частиц.

Первичные данные и программный код (R) могут быть предоставлены по запросу.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе работы показана статистически значимая связь между загрязнением атмосферного воздуха взвешенными частицами с аэродинамическим диаметром менее 2,5 $\mu\text{м}$ и риском развития неаллергического фенотипа бронхиальной астмы у взрослых (18–65 лет). При этом среднегодовые и максимальные годовые концентрации фракции $PM_{2,5}$ чаще всего не превышали установленных предельно допустимых значений (см. табл. 1). Аналогичная зависимость, но без статистической значимости на уровне $p < 0,05$, выявлена для массовой концентрации фракции PM_{10} .

Использование в качестве метрики экспозиции массы частиц, депонированных в различных отделах дыхательной системы, позволяет предположить необходимость

учёта депонирования взвешенных частиц в нижних отделах лёгких: тенденции на уровне статистической значимости $p < 0,1$ показаны для масс аэрозоля, осевшего в трахеобронхиальном и альвеолярном отделах лёгких, но не для общей массы осевшего аэрозоля. Применение метода смешанных моделей с включением года наблюдения в качестве случайного фактора позволило учесть эффект вариативности уровней загрязнений по отдельным годам наблюдения и выявить влияние фактора загрязнения атмосферного воздуха взвешенными частицами; однако небольшое число мониторинговых точек ($n=15$), на которых велись регулярные замеры, влияет на статистическую мощность исследования.

При зафиксированных тенденциях роста концентраций мелкодисперсных фракций можно спрогнозировать существенный рост неаллергического фенотипа бронхиальной астмы у взрослых. Для других фенотипов (аллергическая астма, смешанная астма) не выявлено статистически значимых связей с массовыми концентрациями и депонированными дозами взвешенных частиц.

Бронхиальная астма, как отмечалось выше, представляет собой гетерогенное заболевание, в основе развития

которого лежат различные процессы [13]. Роль депонирования мелкодисперсных взвешенных веществ в торакальном отделе дыхательной системы (нижние дыхательные пути и альвеолярный отдел лёгких) при развитии неаллергической бронхиальной астмы имеет теоретическое патогенетическое обоснование, подкрепленное экспериментами *in vitro* и *in vivo* [22]. Сведения, полученные в исследованиях с участием людей, крайне ограничены, что позволяет рассматривать полученный нами результат как существенный для дальнейшего исследования гипотезы о специфических патогенетических механизмах неаллергической бронхиальной астмы в присутствии взвешенных веществ в воздухе. Возможно, патогенез экологически обусловленного неаллергического фенотипа бронхиальной астмы связан с реакцией бронхиального эпителия на осевшие в дыхательных путях частицы; данное направление исследований заслуживает дальнейшего развития.

Полученные результаты показывают, что совместное использование ресурсов баз данных, собираемых в рамках социально-гигиенического и экологического мониторинга, и медицинских информационных систем, а также моделирование осаждения взвешенных частиц в отделах дыхательной системы человека существенно расширяют возможности изучения связи риска лёгочных заболеваний с уровнем аэрозольных загрязнений в городе.

Ограничениями данного типа исследований являются ретроспективный характер данных и ограниченные возможности по учёту потенциальных кофакторов, включая пространственные особенности. В нашей работе для учёта возможного влияния внешних пространственных факторов в статистические модели включалась переменная «мониторинговая точка». Отсутствие анализа прочих событий, совпавших по времени, не позволяет сделать однозначных выводов о существовании причинно-следственной связи, что обуславливает необходимость дальнейшего развития данного направления, включая другие типы эпидемиологических исследований.

Кроме того, важен переход к анализу влияния отдельных фракций взвешенных веществ в атмосферном воздухе на состояние здоровья населения с учётом различных параметров экспозиции. В случае бронхиальной астмы у взрослых наиболее информативными показателями оказались максимальные годовые концентрации фракций $PM_{2.5}$ и PM_{10} , а также рассчитанные на основе моделирования процессов осаждения в дыхательных путях массы аэрозоля, депонированного в трахеобронхиальном и альвеолярном отделах лёгких. Сведения о том, что для бронхиальной астмы пиковые концентрации загрязнителей атмосферного воздуха важнее, чем длительное воздействие, встречались ранее у некоторых исследователей [23]. Кроме того, полученные результаты подтверждают перспективность таких метрик воздействия, как масса депонированных в лёгких взвешенных частиц.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2014–2020 гг. по г. Казани наблюдался рост первичной заболеваемости бронхиальной астмой у взрослых, в первую очередь за счёт неаллергического и смешанного фенотипов. Проведён статистический анализ связи риска заболеваний с уровнем концентраций частиц и массовыми дозами осевших частиц. Увеличение максимальных за год концентраций $PM_{2.5}$ на 10 мкг статистически значимо повышало абсолютный риск неаллергической бронхиальной астмы (на 0,066 на 100 населения в возрасте 18–65 лет, $p=0,043$). Аналогичные зависимости, но без статистической значимости на уровне $p < 0,05$, выявлены для таких экспозиционных параметров, как массовая концентрация фракции PM_{10} и массы частиц, депонированных в трахеобронхиальном и респираторном отделах дыхательной системы. Для других фенотипов бронхиальной астмы (аллергическая астма, смешанная астма) не обнаружено статистически значимых связей с массовыми концентрациями и депонированными дозами взвешенных частиц. Полученный результат может быть использован для дальнейшего изучения гипотезы о связи патогенеза неаллергического фенотипа бронхиальной астмы с реакцией бронхиального эпителия на осевшие в дыхательных путях частицы аэрозоля взвешенных веществ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Вклад авторов: Л.М. Фатхутдинова — концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и переработка текста; Г.А. Тимербулатова — анализ и интерпретация данных (взвешенные вещества в атмосферном воздухе); Ш.Х. Зарипов — получение, анализ и интерпретация данных (математическое моделирование осаждения взвешенных веществ в дыхательной системе); Л.И. Яппарова — получение, анализ и интерпретация данных (взвешенные вещества в атмосферном воздухе); А.В. Абляева — анализ и интерпретация данных (заболеваемость бронхиальной астмой); А.А. Савельев — дизайн статистического моделирования, тестирование статистических моделей; Е.П. Сизова — получение первичных данных (взвешенные вещества в атмосферном воздухе), анализ и интерпретация данных; Р.Р. Залялов — концепция и дизайн исследования, получение первичных данных (заболеваемость бронхиальной астмой), анализ и интерпретация данных. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли, отредактировали и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution: L.M. Fatkhutdinova — concept and design of the study, analysis and interpretation of data, preparation and revision of the text; G.A. Timerbulatova — data analysis and interpretation (ambient particle pollution); S.K. Zaripov — data analysis and interpretation (mathematical modeling of particle sedimentation in the respiratory system); L.I. Yapparova — data analysis and interpretation (ambient particle pollution, deposited doses); A.V. Ablyayeva — data analysis and

interpretation (bronchial asthma incidence); A.A. Saveliev — design of statistical modeling, model testing; E.P. Sizova — collection of primary data (particle pollution), data analysis; R.R. Zalyalov — study concept and design, collection of primary data (bronchial asthma cases), data analysis and interpretation. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read, edited and approved the final version before publication).

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 19-05-50094.

Funding sources. The reported study was funded by Russian Foundation for Basic Research according to the research project N 19-413-120001.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фатхутдинова Л.М., Тафеева Е.А., Тимербулатова Г.А., Залыалов Р.Р. Риски здоровью населения от загрязнения атмосферного воздуха мелкодисперсными взвешенными частицами // Казанский медицинский журнал. 2021. Т. 102, № 6. С. 862–876. doi: 10.17816/KMJ2021-862
2. Falcon-Rodriguez C.I., Osornio-Vargas A.R., Sada-Ovalle I., Segura-Medina P. Aeroparticles, composition, and lung diseases // Front Immunol. 2016. Vol. 7. P. 3. doi: 10.3389/fimmu.2016.00003
3. Papi A., Brightling C., Pedersen S.E., Reddel H.K. Asthma // Lancet. 2018. Vol. 391, N 10122. P. 783–800. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1
4. Bontinck A., Maes T., Joos G. Asthma and air pollution: recent insights in pathogenesis and clinical implications // Curr Opin Pulm Med. 2020. Vol. 26, N 1. P. 10–19. doi: 10.1097/mcp.0000000000000644
5. Guarnieri M., Balmes J.R. Outdoor air pollution and asthma // Lancet. 2014. Vol. 383, N 9928. P. 1581–1592. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60617-6
6. Anenberg S.C., Henze D.K., Tinney V., et al. Estimates of the global burden of ambient PM_{2.5}, ozone, and NO₂ on asthma incidence and emergency room visits // Environ Health Perspect. 2018. Vol. 126, N 10. P. 107004. doi: 10.1289/EHP3766
7. Khreis H., Kelly C., Tate J., et al. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis // Environ Int. 2017. Vol. 100. P. 1–31. doi: 10.1016/j.envint.2016.11.012
8. Künzli N., Bridevaux P.O., Liu L.J., et al. Swiss cohort study on air pollution and lung diseases in adults. Traffic-related air pollution correlates with adult-onset asthma among never-smokers // Thorax. 2009. Vol. 64, N 8. P. 664–670. doi: 10.1136/thx.2008.110031
9. Jacquemin B., Siroux V., Sanchez M., et al. Ambient air pollution and adult asthma incidence in six European cohorts (ESCAPE) // Environ Health Perspect. 2015. Vol. 123, N 6. P. 613–621. doi: 10.1289/ehp.1408206
10. Young M.T., Sandler D.P., DeRoo L.A., et al. Ambient air pollution exposure and incident adult asthma in a nationwide cohort of U.S. women // Am J Respir Crit Care Med. 2014. Vol. 190, N 8. P. 914–921. doi: 10.1164/rccm.201403-0525OC
11. Requia W.J., Adams M.D., Koutrakis P. Association of PM_{2.5} with diabetes, asthma, and high blood pressure incidence in Canada: a spatiotemporal analysis of the impacts of the energy generation and fuel sales // Sci Total Environ. 2017. Vol. 584–585. P. 1077–1083. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.01.166
12. Lee D.W., Han C.W., Hong Y.C., et al. Long-term exposure to fine particulate matter and incident asthma among elderly adults // Chemosphere. 2021. Vol. 272. P. 129619. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.129619
13. <https://ginasthma.org/> [Internet]. 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention [дата обращения: 20.08.2022]. Доступ по ссылке: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
14. Goel A., Izhar S., Gupta T. Study of environmental particle levels, its effects on lung deposition and relationship with human behaviour. In: Gupta T., Agarwal A., Agarwal R., Labhsetwar N., editors. Energy, environment, and sustainability. Springer : Singapore, 2018. P. 77–91. doi: 10.1007/978-981-10-7332-8_4
15. Lv H., Li H., Qiu Z., et al. Assessment of pedestrian exposure and deposition of PM₁₀, PM_{2.5} and ultrafine particles at an urban roadside: a case study of Xi'an, China // Atmospheric Pollution Research. 2021. Vol. 12, N 4. P. 112–121. doi: 10.1016/j.apr.2021.02.018
16. Гильфанов А.К., Зарипов Ш.Х., Фатхутдинова Л.М. Восстановление функции распределения концентрации аэрозольных частиц по размерам с учетом фактических концентраций PM_{2.5} и PM₁₀ // Материалы 16-го Российского национального конгресса с международным участием «Профессия и здоровье»; 21–24 сентября 2021 г.; Владивосток, 2021. С. 131–135.
17. <https://www.ara.com/> [Internet]. Multiple-path particle dosimetry model (MPPD v. 3.04) [дата обращения: 20.08.2022]. Доступ по ссылке: <https://www.ara.com/mppd/>
18. Ouédraogo A.M., Crighton E.J., Sawada M., et al. Exploration of the spatial patterns and determinants of asthma prevalence and health services use in Ontario using a bayesian approach // PLoS One. 2018. Vol. 13, N 12. P. e0208205. doi: 10.1371/journal.pone.0208205
19. Zuur A.F., Ieno E.N., Walker N., et al. Mixed effects models and extensions in ecology with R. Springer : New York, 2009. doi: 10.1007/978-0-387-87458-6
20. <https://www.r-project.org/> [Internet]. R Core Team (2021). R: a language and environment for statistical computing. R foundation for statistical computing. Vienna, 2021 [дата обращения: 20.08.2022]. Доступ по ссылке: <https://www.R-project.org/>
21. СанПиН 1.2.3685-21. Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания. Режим доступа: <https://base.garant.ru/400274954/> Дата обращения: 20.08.2022.

22. Cho C.C., Hsieh W.Y., Tsai C.H., et al. In vitro and in vivo experimental studies of PM_{2.5} on disease progression // *Int J Environ Res Public Health*. 2018. Vol. 15, N 7. P. 1380. doi: 10.3390/ijerph15071380

23. Delfino R.J., Staimer N., Tjoa T., et al. Personal and ambient air pollution exposures and lung function decrements in children with asthma // *Environ Health Perspect*. 2008. Vol. 116, N 4. P. 550–558. doi: 10.1289/ehp.10911

REFERENCES

1. Fatkhutdinova LM, Tafeeva EA, Timerbulatova GA, et al. Health risks of air pollution with fine particulate matter. *Kazan Medical Journal*. 2021;102(6):862–876. (In Russ). doi: 10.17816/KMJ2021-862
2. Falcon-Rodriguez CI, Osornio-Vargas AR, Sada-Ovalle I, Segura-Medina P. Aeroparticles, composition, and lung diseases. *Front Immunol*. 2016;7:3. doi: 10.3389/fimmu.2016.00003
3. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet*. 2018;391(10122):783–800. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1
4. Bontinck A, Maes T, Joos G. Asthma and air pollution: recent insights in pathogenesis and clinical implications. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26(1):10–19. doi: 10.1097/mcp.0000000000000644
5. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet*. 2014;383(9928):1581–1592. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60617-6
6. Anenberg SC, Henze DK, Tinney V, et al. Estimates of the global burden of ambient PM_{2.5}, ozone, and NO₂ on asthma incidence and emergency room visits. *Environ Health Perspect*. 2018;126(10):107004. doi: 10.1289/EHP3766
7. Khreis H, Kelly C, Tate J, et al. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. 2017;100:1–31. doi: 10.1016/j.envint.2016.11.012
8. Künzli N, Bridevaux PO, Liu LJ, et al. Swiss cohort study on air pollution and lung diseases in adults. Traffic-related air pollution correlates with adult-onset asthma among never-smokers. *Thorax*. 2009;64(8):664–670. doi: 10.1136/thx.2008.110031
9. Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M, et al. Ambient air pollution and adult asthma incidence in six European cohorts (ESCAPE). *Environ Health Perspect*. 2015;123(6):613–621. doi: 10.1289/ehp.1408206
10. Young MT, Sandler DP, DeRoo LA, et al. Ambient air pollution exposure and incident adult asthma in a nationwide cohort of U.S. women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(8):914–921. doi: 10.1164/rccm.201403-0525OC
11. Requia WJ, Adams MD, Koutrakis P. Association of PM_{2.5} with diabetes, asthma, and high blood pressure incidence in Canada: a spatiotemporal analysis of the impacts of the energy generation and fuel sales. *Sci Total Environ*. 2017;584–585:1077–1083. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.01.166
12. Lee DW, Han CW, Hong YC, et al. Long-term exposure to fine particulate matter and incident asthma among elderly adults. *Chemosphere*. 2021;272:129619. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.129619
13. <https://ginasthma.org/> [Internet]. 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention [cited 20 Aug 2022]. Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
14. Goel A, Izhar S, Gupta T. Study of environmental particle levels, its effects on lung deposition and relationship with human behaviour. In: Gupta T, Agarwal A, Agarwal R, Labhsetwar N, editors. *Energy, environment, and sustainability*. Springer: Singapore; 2018. P. 77–91. doi: 10.1007/978-981-10-7332-8_4
15. Lv H, Li H, Qiu Z, et al. Assessment of pedestrian exposure and deposition of PM₁₀, PM_{2.5} and ultrafine particles at an urban roadside: a case study of Xi'an, China. *Atmospheric Pollution Research*. 2021;12(4):112–121. doi: 10.1016/j.apr.2021.02.018
16. Gilfanov AK, Zaripov ShKh, Fatkhutdinova LM. Prediction of aerosol particle size distribution from the measured values of PM_{2.5} and PM₁₀. In: 16-j *Rossiiskij nacional'nyj kongress s mezhdunarodnym uchastiem «Professija i zdorov'e»*, 2021 Sep 21–24; Vladivostok, 2021. P. 131–135. (In Russ). doi: 10.31089/978-5-6042929-2-1-2021-1-131-135
17. <https://www.ara.com/> [Internet]. Multiple-path particle dosimetry model (MPPD v. 3.04) [cited 2022 Aug 20]. Available from: <https://www.ara.com/mppd/>
18. Ouédraogo AM, Crighton EJ, Sawada M, et al. Exploration of the spatial patterns and determinants of asthma prevalence and health services use in Ontario using a bayesian approach. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208205. doi: 10.1371/journal.pone.0208205
19. Zuor AF, Ieno EN, Walker N, et al. Mixed effects models and extensions in ecology with R. Springer: New York; 2009. doi: 10.1007/978-0-387-87458-6
20. <https://www.r-project.org/> [Internet]. R Core Team (2021). R: a language and environment for statistical computing. R foundation for statistical computing. Vienna, 2021 [cited 2022 Aug 20]. Available from: <https://www.R-project.org/>
21. SanPiN 1.2.3685-21. Gigienicheskie normativy i trebovaniya k obespecheniyu bezopasnosti i (ili) bezvrednosti dlya cheloveka faktorov sredy obitaniya. Available from: <https://base.garant.ru/400274954/> (In Russ).
22. Cho CC, Hsieh WY, Tsai CH, et al. In vitro and in vivo experimental studies of PM_{2.5} on disease progression. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(7):1380. doi: 10.3390/ijerph15071380
23. Delfino RJ, Staimer N, Tjoa T, et al. Personal and ambient air pollution exposures and lung function decrements in children with asthma. *Environ Health Perspect*. 2008;116(4):550–558. doi: 10.1289/ehp.10911

ОБ АВТОРАХ

***Фатхутдинова Лилия Минвагизовна**, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9506-563X>;
eLibrary SPIN: 9605-8332;
e-mail: liliya.fatkhutdinova@gmail.com

Тимербулатова Гюзель Абдулхалимовна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2479-2474>;
eLibrary SPIN: 2402-8878;
e-mail: ragura@mail.ru

Зарипов Шамиль Хузеевич;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3348-7292>;
eLibrary SPIN: 6648-2665;
e-mail: shamil.zaripov@gmail.com

Яппарова Ляйля Ильфатовна, ассистент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3558-8807>;
eLibrary SPIN: 5386-9113;
e-mail: yapparova.2015@mail.ru

Абляева Анастасия Валерьевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5597-0694>;
eLibrary SPIN: 3901-8348;
e-mail: ablyaeva.av@gmail.com

Савельев Анатолий Александрович, к.ф.-м.н., д.б.н.,
профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6270-7744>;
eLibrary SPIN: 5507-7958;
e-mail: Anatoly.Saveliev.aka.saa@gmail.com

Сизова Елена Петровна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8642-5194>;
e-mail: fguz.kanc@tatar.ru

Залялов Рамиль Равилович, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2062-0058>;
eLibrary SPIN: 3150-5410;
e-mail: ramilzal@mail.ru

AUTHORS INFO

***Liliya M. Fatkhutdinova**, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
address: 49 Butlerova street, 420012, Kazan', Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9506-563X>;
eLibrary SPIN: 9605-8332;
e-mail: liliya.fatkhutdinova@gmail.com

Guzel A. Timerbulatova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2479-2474>;
eLibrary SPIN: 2402-8878;
e-mail: ragura@mail.ru

Shamil K. Zaripov;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3348-7292>;
eLibrary SPIN: 6648-2665;
e-mail: shamil.zaripov@gmail.com

Lyalya I. Yapparova, assistant lecturer;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3558-8807>;
eLibrary SPIN: 5386-9113;
e-mail: yapparova.2015@mail.ru

Anastasiya V. Ablyaeva;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5597-0694>;
eLibrary SPIN: 3901-8348;
e-mail: ablyaeva.av@gmail.com

Anatolii A. Saveliev, MD, Cand. Sci. (Physics and Mathematics),
Dr. Sci. (Biol), professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6270-7744>;
eLibrary SPIN: 5507-7958;
e-mail: Anatoly.Saveliev.aka.saa@gmail.com

Elena P. Sizova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8642-5194>;
e-mail: fguz.kanc@tatar.ru

Ramil R. Zalyalov, associate professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2062-0058>;
eLibrary SPIN: 3150-5410;
e-mail: ramilzal@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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

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

Н.К. Белишева¹, А.А. Мартынова¹, А.В. Коровкина²

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

² Федеральный исследовательский центр «Кольский научный центр Российской академии наук», Апатиты, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

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

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

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

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

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

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

Как цитировать:

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

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

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

Natalia K. Belisheva¹, Alla A. Martynova¹, Anna V. Korovkina²

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

² Federal Research Centre "Kola Science Centre of the Russian Academy of Science", Apatity, Russian Federation

ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

To cite this article:

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

Received: 20.08.2022

Accepted: 07.12.2022

Published online: 05.01.2023

ВВЕДЕНИЕ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

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

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

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

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Соматометрическая характеристика девушек, участвующих в исследовании

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

Изменение физиологического статуса девушек в последовательных наблюдениях

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ОБСУЖДЕНИЕ

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

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

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

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

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

состояния, выполняя таким образом задачи персонифицированного подхода в медицине.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

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

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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

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

REFERENCES

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

- ove-zhenshchin-razlichnykh-vozrastnykh-grupp-prozhivayushchikh-v-usloviya (In Russ).
7. Postoev VA, Nieboer E, Grijbovski AM, et al. Prevalence of birth defects in an Arctic Russian setting from 1973 to 2011: a register-based study. *Reprod Health*. 2015;12(3). doi: 10.1186/1742-4755-12-3
 8. Belisheva NK. Comparative analysis of morbidity and elemental composition of hair among children living on different territories of the Kola North. In: Frank-Kamenetskaya O, Vlasov D, Panova E, Lessovaia S, editors. *Processes and Phenomena on the Boundary Between Biogenic and Abiogenic Nature. Lecture notes in Earth system sciences*. Cham: Springer; 2020. P. 803–827. doi: 10.1007/978-3-030-21614-6_43
 9. Kogarko LN. Rare-Earth potential of Apatite in deposits and wastes of apatite-nepheline ore production of the Khibiny massif. *Fersmanovskaja nauchnaja sessija GI KNC RAN*. 2019;(16):271–275. (In Russ). doi: 10.31241/FNS.2019.16.055
 10. Petrov SB. Jekologo-jepidemiologicheskaja ocenka vlijanija vzveshennykh veshhestv v atmosfernom vozduhe na razvitie boleznej sistemy krovoobrashhenija. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2011;(2):3–7. (In Russ).
 11. Jedrychowski WA, Perera FP, Spengler JD, et al. Intrauterine exposure to fine particulate matter as a risk factor for increased susceptibility to acute broncho-pulmonary infections in early childhood. *Int J Hyg Environ Health*. 2013;216(4):395–401. doi: 10.1016/j.ijheh.2012.12.014
 12. Kassomenos PA, Dimitriou K, Paschalidou AK. Human health damage caused by particulate matter PM₁₀ and ozone in urban environments: the case of Athens, Greece. *Environ Monit Assess*. 2013;185(8):6933–6942. doi: 10.1007/s10661-013-3076-8
 13. McEwen BS, Wingfield JC. What's in a name? Integrating homeostasis, allostasis and stress. *Horm Behav*. 2010;57(2):105–111. doi: 10.1016/j.yhbeh.2009.09.011
 14. Selye H. Stress without distress. Philadelphia, USA: Lippincott; 1974. 171 p.
 15. Larzelere MM, Jones GN. Stress and health. *Prim Care*. 2008;35(4):839–856. doi: 10.1016/j.pop.2008.07.011
 16. Garkavi LH, Kvakina EB, Ukolova MA. *Adaptacionnye reakcii i rezistentnost' organizma*. Kogan AB, editor. Rostov-on-Don: Izdatel'stvo Rostovskogo universiteta; 1990. 223 p. (In Russ).
 17. Kino T, Charmandari E, Chrousos GP. Disorders of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system. In: Fink G, Pfaff DW, Levine J, editors. *Handbook of Neuroendocrinology*. USA, NY: Academic Press; 2012. P. 639–657.
 18. Pearson-Murphy BE. Glucocorticoids, overview. In: Fink G, editor. *Encyclopedia of stress (second edition)*. USA: Academic Press; 2007. P. 198–210.
 19. Smolders J, Schuurman KG, van Strien ME, et al. Expression of vitamin D receptor and metabolizing enzymes in multiple sclerosis-affected brain tissue. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2013;72(2):91–105. doi: 10.1097/NEN.0b013e31827f4fcc
 20. Rolf L, Damoiseaux J, Huitinga I, et al. Stress-axis regulation by vitamin D3 in multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2018;9:263. doi: 10.3389/fneur.2018.00263
 21. Kubasov RV. Hormonal changes in response to extreme environment factors. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2014;69(9–10):102–109. (In Russ). doi: 10.15690/vramn.v69i9-10.1138
 22. Mirhosseini N, Brunel L, Muscogiuri G, Kimball S. Physiological serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with improved thyroid function-observations from a community-based program. *Endocrine*. 2017;58(3):563–573. doi: 10.1007/s12020-017-1450-y
 23. Govorova LV, Alexeyeva LA, Vilnits AA, et al. Influence of cortisol and somatotrophic hormone on oxidative stress development in children with critical conditions of neuroinfectious diseases. *Jurnal Infektologii*. 2014;6(2):25–31. (In Russ).
 24. Ruder EH, Hartman TJ, Goldman MB. Impact of oxidative stress on female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21(3):219–222. doi: 10.1097/gco.0b013e32832924ba
 25. Vallyathan V, Shi X. The role of oxygen free radicals in occupational and environmental lung diseases. *Environ Health Perspect*. 1997;105(Suppl. 1):165–177. doi: 10.1289/ehp.97105s1165
 26. Doncov VI, Krut'ko VN, Mrikaev BM, Uhanov SV. Aktivnye formy kisloroda kak sistema: znachenie v fiziologii, patologii i estestvennom starenii. *Trudy Instituta sistemnogo analiza Rossijskoj akademii nauk*. 2006;19:50–69. (In Russ).
 27. Novoselov VI. Rol' peroksiredoksinov pri okislitel'nom stresse v organah dyhanija. *Pul'monologija*. 2012;(1):83–87. (In Russ).
 28. Kholmatova KK, Grijbovski AM. Panel- and trend studies in medicine and public health. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2016;23(10):57–63. (In Russ). doi: 10.33396/1728-0869-2016-10-57-63
 29. Wahl DA, Cooper C, Ebeling PR, et al. A global representation of vitamin D status in healthy populations. *Arch Osteoporos*. 2012;7:155–172. doi: 10.1007/s11657-012-0093-0
 30. Dobrodeeva LK, Zhilina LP. *Immunologicheskaja reaktivnost', sostojanie zdorov'ja naselenija Arhangel'skoj oblasti*. Ekaterinburg: UrO RAN; 2004. 229 p. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

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

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

Коровкина Анна Викторовна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4097-6521>;
eLibrary SPIN: 7710-3826;
e-mail: dokktor@list.ru

AUTHORS INFO

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

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

Anna V. Korovkina;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4097-6521>;
eLibrary SPIN: 7710-3826;
e-mail: dokktor@list.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author