

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

ЭКОЛОГИЯ



ЧЕЛОВЕКА

EKOLOGIYA CHELOVEKA
(HUMAN ECOLOGY)

Volume 30, Issue 8, 2023

8

Том 30

2023

ЭКО • БЕКТОР

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

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: https://eco-vector.com

РЕДАКЦИЯ:

Адрес: 163069, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 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 ВИНТИ

– 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

Вёрстка: О.В. Устинкова

Перевод: А.А. Богачев

Сдано в набор 20.12.2023.

Подписано в печать 10.01.2024.

Выход в свет 18.01.2024.

Формат 60 × 88%. Печать офсетная.

Заказ . Цена свободная.

Печ. л. 11. Уч.-изд. л. 10,23. Усл. печ. л. 6.

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/](https://hum-ecol.ru/1728-0869/about/subscriptions)

subscriptions

OPEN ACCESS:

В электронном виде журнал распространяется бесплатно — в режиме немедленного открытого доступа.

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

Тел.: +7 (968) 545 78 20

E-mail: adv2@eco-vector.com

Редакция не несёт 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>

16+

Экология человека. 2023. Т. 30, № 8.

ISSN 1728-0869 (Print)

ISSN 2949-1444 (Online)

ЭКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

Ежемесячный научный рецензируемый журнал

Том 30 • № 8 • 2023

Основным направлением деятельности журнала является публикация результатов научных исследований, посвящённых 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 включён 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), 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. Унгурану (Архангельск), В. П. Чашин (Санкт-Петербург), В. А. Черешнев (Москва), З. Ши (Катар), К. Ю (Китай), К. Янг (Канада)


ЭКО • ВЕКТОР

FOUNDERS:

- Northern State Medical University;
- Eco-Vector

PUBLISHER:

Eco-Vector

Address: 3 liter A, 1H, Aptekarsky pereulok,
191186 Saint Petersburg, Russia

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

EDITORIAL OFFICE:

Address: 51 Troitsky Ave., Arkhangelsk 163000,
Russia

E-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 (968) 545 78 20

E-mail: adv2@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>.

EKOLOGIYA

C H E L O V E K A (H U M A N E C O L O G Y)

Monthly peer-reviewed journal

Volume 30 • Issue 8 • 2023

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), 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

Н.А. Бебякова, С.Н. Левицкий, И.А. Шабалина, Т.М. Командресова, А.В. Кудрявцев

Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и старение 571

Оригинальные исследования

В.С. Никифоров, Е.А. Блинова, А.В. Аклеев

Экспрессия генов клеточного цикла у внутриутробно облучённых жителей
прибрежных сёл реки Течи 589

С.Н. Толстогузов, Т.А. Фишер

Особенности биоэлектрической активности головного мозга студентов-мужчин 18–22 лет
с интернет-зависимостью. 601

О.В. Долгих, Д.Г. Дианова, О.А. Казакова

Иммунологический и генетический профиль детского населения нитратной геохимической провинции 611

А.Б. Мулик, Ю.А. Шатыр, И.В. Улесикова, В.В. Юсупов, А.И. Зубенко, А.Г. Соловьев, Н.О. Назаров

Физико-географическая обусловленность риска развития девиантного поведения 623

Протокол исследования

А.А. Дударев, А.В. Дождигов

Таргетированный подход к оценке влияния условий проживания и социальных факторов
среды обитания на медико-демографический статус сельских территорий
Арктической зоны Российской Федерации 639

CONTENTS

Reviews

<i>N.A. Bebyakova, S.N. Levitsky, I.A. Shabalina, T.M. Komandresova, A.V. Kudryavtsev</i> Renin-angiotensin system gene polymorphism and aging	571
---	-----

Original Study Articles

<i>V.S. Nikiforov, E.A. Blinova, A.V. Akleyev</i> Expression of cell cycle genes among the residents of settlements along the Techa River exposed to ionizing radiation in utero	589
<i>S.N. Tolstoguzov, T.A. Fisher</i> Features of bioelectric brain activity of 18–22 years old male students with internet addiction	601
<i>O.V. Dolgikh, D.G. Dianova, O.A. Kazakova</i> Immunological and genetic profile of the pediatric population in the nitrate geochemical province	611
<i>A.B. Mulik, Yu.A. Shatyr, I.V. Ulesikova, V.V. Yusupov, A.I. Zubenko, A.G. Soloviev, N.O. Nazarov</i> Physical and geographical correlates of deviant behavior	623

Clinical Trial Protocol

<i>A.A. Dudarev, A.V. Dozhdikov</i> Targeted approach to assessing the impact of living conditions and social factors of the habitat on the medico-demographic status of rural territories in the Arctic zone of the Russian Federation	639
---	-----

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco516580>

Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и старение

Н.А. Бебякова¹, С.Н. Левицкий¹, И.А. Шабалина¹, Т.М. Командресова², А.В. Кудрявцев¹

¹ Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация;

² Псковский государственный университет, Псков, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Разработка персонализированных программ обеспечения здорового старения, нацеленных на сохранение функциональных способностей человека в пожилом возрасте, требует принятия во внимание генетических (наследственных) факторов, оказывающих влияние на структуру и функции органов и систем организма и их возрастные изменения. Индивидуальные генетические особенности человека могут влиять на процессы старения, поэтому в настоящее время активно изучаются генетические механизмы старения и долголетия, ассоциированные с мультифакторными заболеваниями. Ренин-ангиотензиновая система (РАС) играет важную роль в формировании патологических состояний, обуславливающих заболевания сердечно-сосудистой системы, когнитивные изменения, дисфункции слухового и зрительного анализаторов, и может предопределять сохранение функциональных способностей в пожилом возрасте. Данная статья представляет собой литературный обзор участия полиморфизма генов РАС в процессах старения. Анализ современной отечественной и зарубежной литературы позволил установить вклад полиморфных вариантов генов ангиотензиногена (*AGT*), ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*) и гена рецептора 1 типа ангиотензина II (*AGTR1*) в возникновение и развитие патологических состояний, обуславливающих снижение функциональных способностей пожилого человека. Проведение тестирования на предмет выявления этих полиморфизмов может иметь важное прикладное значение для персонализированного прогноза и своевременных профилактических вмешательств, направленных на улучшение качества и продолжительности жизни пожилых людей.

Ключевые слова: ренин-ангиотензиновая система; полиморфизм генов; пожилой возраст.

Как цитировать:

Бебякова Н.А., Левицкий С.Н., Шабалина И.А., Командресова Т.М., Кудрявцев А.В. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и старение // Экология человека. 2023. Т. 30. № 8. С. 571–587. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco516580>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco516580>

Renin-angiotensin system gene polymorphism and aging

Natalia A. Bebyakova¹, Sergey N. Levitsky¹, Irina A. Shabalina¹,
Tatyana M. Komandresova², Alexander V. Kudryavtsev¹

¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation;

² Pskov State University, Pskov, Russian Federation

ABSTRACT

A personalized healthy aging program, aimed at preservation of functional capacities in old ages, should consider genetic (hereditary) factors that determine the structure and functions of body organs and systems, and their age-related changes. Individual genetic characteristics of a person can influence the aging process. For this reason, recent research focuses on identifying genetic mechanisms of aging and longevity associated with multifactorial diseases. Renin-angiotensin system (RAS) contributes to the development of pathological conditions leading to cardiovascular diseases, cognitive changes, disorders of auditory and visual analyzers, and may determine the preservation of functional capacities in older adults. We present a literature review of the role of the RAS gene polymorphisms in the aging processes. The results of the synthesis of Russian and international literature indicated the contribution of polymorphic variants of the angiotensinogen (*AGT*), angiotensin-converting enzyme (*ACE*), and angiotensin II receptor type 1 (*AGTR1*) genes to the development of pathological conditions and the associated decreases in functional capacities of an elderly person. Testing for these polymorphisms can be of a practical importance for personified health assessment and development of timely preventive interventions aimed at improving life expectancy and quality of life among older adults.

Keywords: renin-angiotensin system; gene polymorphism; aging.

To cite this article:

Bebyakova NA, Levitsky SN, Shabalina IA, Komandresova TM, Kudryavtsev AV. Renin-angiotensin system gene polymorphism and aging. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2023;30(8):571–587. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco516580>

Received: 30.06.2023

Accepted: 01.11.2023

Published online: 07.11.2023

ВВЕДЕНИЕ

Старение организма является сложным многофакторным процессом, в развитии которого принимают участие как эндогенные, так и экзогенные воздействия, в том числе природно-климатические и социально-экономические. В настоящее время активно изучаются генетические механизмы старения и долголетия. Выделяют группы генов, полиморфизмы которых ассоциированы с мультифакторными заболеваниями и процессами старения и долголетия: в первую очередь, это гены, вовлечённые в работу сердечно-сосудистой системы, которая обеспечивает адекватное кровоснабжение органов и тканей, гены антиоксидантной защиты, гены предрасположенности к онкологическим и аутоиммунным заболеваниям, а также другие генетические системы [1].

К настоящему времени накоплен значительный объём материала, позволяющий утверждать об участии ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в процессе старения. Установлено, что гены РАС, наряду с генами метаболизма, иммунной системы, системы детоксикации и др., играют ключевую роль в формировании патологических состояний, сопряжённых с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [2]. Многие из них непосредственно регулируют энергетический обмен и вовлечены в процесс старения [3].

Исследования показали роль РАС как одного из главных источников хронического воспаления и окислительного стресса [4]. Активация хронического воспаления и окислительного стресса под влиянием РАС может оказывать воздействие и на процессы репликативного клеточного старения, которые являются причиной сосудистого старения [5]. Установлено, что активация транскрипционного ядерного фактора каппа В AT II стимулирует иммунные клетки вырабатывать провоспалительные цитокины: фактор некроза опухолей альфа (ФНО-α) и интерлейкин-6 [6, 7], а экспрессия белков-участников РАС повышена у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями [8].

Роль полиморфизма генов РАС в процессе старения на клеточном уровне доказывается наличием ассоциаций между ними и относительной длиной теломер, являющихся маркерами клеточного старения [9, 10]. Полиморфизм генов РАС способен вызывать структурные и функциональные изменения сосудов при старении, повышая активность бета-галактозидазы — биомаркера клеточного старения [11].

Одним из наиболее значимых достижений в изучении РАС в последние два десятилетия стало открытие местной или тканевой РАС [12]. Тканевая РАС выявлена в сердце [13], почках [14], мозге [15]. Имеются убедительные экспериментальные данные, доказывающие, что локальная РАС представлена также в тканях глаза, в частности в сетчатке и ретинальных сосудах [16, 17].

Эти данные свидетельствуют о важной роли РАС в сохранении функциональных способностей в пожилом возрасте, лежащих в основе здорового старения.

Цель научного обзора. Обобщение имеющейся информации о влиянии полиморфизма генов РАС на функционирование сердечно-сосудистой системы, когнитивные функции, работу слухового и зрительного анализатора у пожилых людей. Снижение перечисленных функций обычно сопряжено с соматической и ментальной патологией и ухудшает качество жизни. Изменения работы данных систем организма наиболее часто встречаются у людей пожилого возраста. Актуальность данного исследования базируется на том, что основным аспектом современной концепции здорового старения является увеличение продолжительности активной жизни [18], а вклад наследственных (генетических) факторов в механизмы её обеспечения является недостаточно изученными.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ ДАННЫХ

Поиск литературы проведён в базах данных PubMed, eLIBRARY, поисковой системе Google Scholar. Ключевые слова и словосочетания, которые в различных комбинациях были использованы в процессе поиска: «ренин-ангиотензиновая система»; «полиморфизм»; «пожилой возраст»; «когнитивные способности»; «сердечно-сосудистая система»; «орган зрения»; «орган слуха»; «возрастные нарушения»; «rs699»; «rs4762»; «rs5186»; «ACE I/D». Литературный обзор составлен на основе 104 публикаций на русском и иностранных языках, содержащих клинические исследования, метаанализы и обзоры, опубликованные в период с 1990 по 2022 гг.

Для изучения этнических и национальных различий частот встречаемости полиморфных аллелей анализировались данные общедоступной базы ALFRED (the ALlele FREquency Database, 2023), которая интегрирована с базами данных dbSNP, GenBank и PubMed и каталогизирует данные о частотах аллелей для широкого спектра популяционных образцов и полиморфизмов ДНК, содержит данные о популяциях и генетических системах, включая однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), полиморфизмы с коротким tandemным повтором (STR), переменное число tandemных повторов (VNTR) и инсерционно-делеционные полиморфизмы [19].

ГЕНЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ И ИХ ПОЛИМОРФИЗМ

Эффекты действия РАС, а также вероятность развития патологии, способствующей старению, зависят от экспрессии генов, которые регулируют данную систему: гена ангиотензиногена (AGT), ангиотензин-превращающего фермента (ACE) и гена рецептора 1 типа ангиотензина II (AGTR1).

Ген AGT локализован в 1 хромосоме (1q42.2), содержит 6 экзонов, кодирует белок ангиотензиноген —

предшественник сильнодействующего вазоконстриктора ангиотензина II (АТ II). В гене выявлено более 40 полиморфизмов [2].

Ген *AGTR1* расположен в 3 хромосоме (3q24), кодирует рецептор 1 типа ангиотензина II. В состав гена входят 5 экзонов, причём первые четыре кодируют 5'-нетранслируемую область (5'-UTR), а пятый является кодирующей областью. Взаимодействие АТ II с рецептором 1 типа приводит к стимуляции синтеза и секреции альдостерона, реабсорбции натрия в почечных канальцах, снижению почечного кровотока, торможению секреции ренина, стимуляции высвобождения вазопрессина, усилению активности центрального звена симпатической нервной системы, пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, гипертрофии кардиомиоцитов, усилению транспорта липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сосудистую стенку и др. [20].

Ген *ACE* локализован в 17 хромосоме (17q23.3), состоит из 26 экзонов и 25 интронов, кодирует ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), который контролирует превращение ангиотензиногена в АТ II. В гене выявлено более 20 полиморфизмов [21, 22].

Развитие молекулярной генетики привело к пониманию роли полиморфизма генов РАС в развитии и прогрессировании различных мультифакторных заболеваний, наиболее часто проявляющихся в пожилом возрасте [1, 9, 21–23].

В каждом гене выявлено достаточно большое число полиморфизмов, но наиболее изученными и значимыми с точки зрения развития патологии и старения являются следующие.

В гене *AGT* это вариант гена, связанный с миссенс-мутацией в экзоне 2 (rs699) — замена тимина на цитозин в 704 положении (T704C), что приводит к замене аминокислоты метионина на треонин в 268 положении (M268T) (исторически известен как M235T). Вариант гена *AGT* C521T (rs4762) связан с заменой цитозина на тимин, что приводит к замене триптофана на метионин в 147 положении (T147M) [24–26].

В гене *AGTR1* наиболее изученным полиморфизмом является rs5186, обусловленный трансверсией аденина на цитозин (A/C) по основанию 1166 (A1166C) в 3'-нетранслируемой области гена. Было показано, что присутствие данного полиморфизма связано с изменением регуляции экспрессии гена *AGTR1* посредством взаимодействия с микроРНК (miR155), способной комплементарно связываться с нетранслируемыми участками мРНК-мишени. miR155 представляет собой некодирующую молекулу РНК, которая негативно регулирует экспрессию гена *AGTR1*. Была выявлена зависимость между генотипом C/C, снижением экспрессии miR155 и повышением уровня экспрессии *AGTR1*, что приводило к увеличению количества рецепторов 1 типа ангиотензина II и, следовательно, к увеличению чувствительности клеток к действию АТ II [27–30].

Для гена *ACE* это I/D (инсерционно-делеционный полиморфизм), который представляет собой инсерцию/делецию повторяющегося элемента ALU длиной 287 пар нуклеотидных оснований (rs4646994) в 16 интроне [31]. Метаанализ большого числа исследований, в которых определялась ассоциация полиморфизма гена *ACE* с уровнем АПФ, выявил, что уровень АПФ при наличии D/D или I/D генотипов выше по сравнению с I/I генотипом [32].

Имеются экспериментальные данные об ассоциации между полиморфизмом *ACE* I/D и повреждением ДНК. У носителей данного полиморфизма установлены более выраженные механизмы и интенсивность повреждений ДНК, определяемых по уровню гибели клеток, микроядер и накопления лейкоцитов периферической крови в фазах G1/G0, S, G2/M клеточного цикла [33].

Анализ базы данных ALFRED (the Allele FREquency Database, 2023) показал, что информация по изучению распространения полиморфных вариантов генов РАС в российских популяциях практически отсутствует. Представленная информация касается, в основном, населения центральной России и Сибири. Из 157 популяционных исследований полиморфизмов rs4762 и rs699 гена *AGT*, представленных в данной базе, только 5 публикаций рассматривают русские популяции. Сравнительный анализ встречаемости патологических аллелей *AGT* гена показал, что частоты встречаемости патологических аллелей в популяциях России в среднем не отличаются от других популяций Европы. Частота полиморфного аллеля 521T в популяциях России колеблется от 0,115 до 0,176, а полиморфного аллеля 704C — от 0,394 до 0,539. Обнаружены единичные данные о популяционных исследованиях распространения полиморфизма rs4646991 гена *ACE* в популяциях России, в которых установлены значительно более высокие частоты встречаемости инсерционно-делеционных полиморфизмов (0,552–0,590) по сравнению со среднемировыми значениями (0,036–0,431). Информация о распространенности полиморфизма rs5186 гена *AGTR1* в генетической базе данных ALFRED относительно популяций России отсутствует. По данным мировых исследований, в популяциях Европы и Америки минорный аллель 1166C гена *AGTR1* встречается чаще (0,240–0,350), чем в популяциях Азии (0,048–0,060).

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Сердечно-сосудистые заболевания — ведущая причина смертности и стойкой потери трудоспособности населения в большинстве стран мира, они совместно с другими социально значимыми заболеваниями являются важным фактором влияния на качество жизни, так как течение любой сердечно-сосудистой патологии оказывает выраженное воздействие на пожилых пациентов [11, 34, 35].

К настоящему времени выявлено большое число нуклеотидных полиморфизмов в генах РАС, ассоциированных с функционированием сердечно-сосудистой системы в норме и при различных заболеваниях [36].

Полиморфизмы T704C и M268T гена AGT. Для полиморфизмов rs699 и rs4762 гена AGT установлены взаимосвязи с сердечно-сосудистой патологией (артериальной гипертензией, инфарктом миокарда, гипертрофией левого желудочка) [37–41]. Наличие данных полиморфизмов вызывает констрикторную реакцию сосудистого русла [42–46], однако имеются исследования, в которых данные полиморфизмы не оказывали влияния на биохимические показатели крови, связанные с вазоконстрикторными реакциями сосудистого тонуса у больных ишемической болезнью сердца, а также при хронической сердечной недостаточности [47, 48]. Имеются материалы о связи определенных генотипов по полиморфизму rs699 гена AGT с долгожительством. Так, доминирующим среди долгожителей оказался генотип M/T. Авторы считают, что с возрастом происходит элиминация из популяции гомозигот M/M и гомозигот по мутантному аллелю T, а данный полиморфизм является функционально значимым не только для функционирования сердечно-сосудистой системы, но и для качества и продолжительности жизни [49].

Полиморфизм I/D гена ACE. Метаанализ большого числа исследований, в которых определялся полиморфизм гена ACE, показал, что уровень АПФ при наличии D/D или I/D генотипа выше по сравнению с I/I генотипом [32]. Имеются многочисленные данные о наличии ассоциаций данного полиморфизма с развитием сердечно-сосудистых заболеваний [50–52], однако не установлены ассоциации между наличием данного полиморфизма и особенностями протекания хронической сердечной недостаточности на фоне приёма блокаторов АПФ в пожилом возрасте [53, 54]. Установлено, что в выборке людей старше 60 лет снижается частота I/I генотипа ACE, достигающая статистически значимого снижения в группе после 70 лет, что может свидетельствовать о более низкой продолжительности жизни у носителей генотипа I/I [1].

Полиморфизм A1166C гена AGTR1. В гене AGTR1 полиморфизм A1166C при наличии аллеля C приводит к повышенной чувствительности рецептора 1 типа к АТ II и к констрикторным реакциям. Установлено, что генотип A/C в 4,4 раза увеличивает риск развития артериальной гипертензии по сравнению с генотипом A/A [55]. Лица с генотипами A/C и C/C отличаются более низкими скоростными характеристиками кровотока в почечных артериях и имеют более продолжительное время ускорения кровотока по сравнению с генотипом A/A [56].

Лица, страдающие артериальной гипертензией, чаще имели генотип A/C или C/C гена AGTR1 [57, 58], однако существуют данные об отсутствии ассоциации между генотипом C/C гена AGTR1 и риском развития артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца в некоторых этнических группах [59, 60]. Установлено, что ген AGTR1

играет важную роль в развитии атеросклероза [20], а генотип A/C гена может являться независимым фактором риска у пациентов с ишемической болезнью сердца старше 60 лет [61].

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА И КОГНИТИВНЫЕ, ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Одним из важных факторов, определяющих функциональную способность человека при старении, является сохранение когнитивных и психологических функций. Известно, что факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний играют важную роль в развитии когнитивных нарушений и деменции [62, 63].

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о роли РАС в качестве потенциального фактора, определяющего когнитивные функции, в том числе и когнитивные расстройства у пожилых людей. Это связано с наличием локальной системы РАС головного мозга, открытие которой состоялось еще в 1971 г. [64], влиянием системы РАС на формирование артериального давления и сердечно-сосудистой патологии. Было показано отрицательное влияние артериальной гипертензии на когнитивные функции [65]. При проведении более подробных исследований было отмечено, что артериальная гипертензия оказывает влияние на исполнительную функцию, скорость моторного ответа и внимание у пожилых людей [66]. Есть данные о том, что нескорректированное повышенное артериальное давление у людей среднего возраста увеличивает риск развития когнитивных нарушений 20 лет спустя [67]. В обзорной статье [68] показано, что кроме артериальной гипертензии, причиной развития когнитивных нарушений может являться фибрилляция предсердий. Это обусловлено сниженным сердечным выбросом и, соответственно, низким уровнем мозговой перфузии, а также повышенным риском тромбоэмболии. Еще одним патологическим состоянием сердечно-сосудистой системы, влияющим на когнитивные функции, авторы называют хроническую сердечную недостаточность.

В настоящее время накапливается клинический материал, свидетельствующий о влиянии полиморфизма генов РАС на когнитивные и психологические функции, а также на развитие таких тяжёлых последствий нарушения когнитивных функций, как болезнь Альцгеймера (БА) и деменция.

Ассоциация I/D полиморфизма гена ACE с когнитивными нарушениями. В ряде исследований выявлена ассоциация I/D полиморфизма гена ACE с когнитивными функциями, однако эти данные противоречивы. Некоторые авторы утверждают, что у пациентов без деменции аллельные варианты гена ACE не ассоциированы с когнитивной функцией [69, 70]. В других исследованиях было выявлено, что носители генотипа D/D гена ACE

имели повышенный риск когнитивных нарушений [71–73]. При исследовании людей в возрасте старше 50 лет было выявлено, что носители I аллеля полиморфизма *ACE* демонстрировали более высокие показатели вербальной памяти по сравнению с гомозиготными D/D. Использование ингибиторов АПФ благотворно влияло на производительность памяти [74]. С другой стороны, метаанализ, включающий 6037 случаев БА и 12 099 контрольных людей трёх этнических групп показал, что гомозиготы D/D во всех трёх группах имели более низкий риск развития БА, в то время как у гетерозигот I/D чаще выявлялась БА. Ассоциация генотипа I/I с БА не была выявлена [75]. В более поздних исследованиях было показано, что у пациентов с БА, гомозиготных по аллелю I, наблюдалось быстрое развитие БА по сравнению с пациентами с другими генотипами *ACE* [76]. При анализе постинсультного восстановления когнитивной функции была выявлена ассоциация генотипа D/D гена *ACE* с более низким уровнем восстановления когнитивной функции [77].

Ассоциация полиморфизма A1166C гена *AGTR1* с когнитивными и психологическими нарушениями. Анализ наличия в геноме полиморфизмов гена *AGTR1* выявил его участие в развитии когнитивных нарушений у пожилых людей. Наличие полиморфизма A1166C гена *AGTR1* в генотипе ассоциировалось с атрофией гиппокампа и когнитивными нарушениями [78]. Обнаружено, что наличие аллеля C полиморфизма A1166C гена *AGTR1* у здоровых лиц определяет значительно больший объём подкорковой гиперактивности, чем у лиц с генотипом A/A. Данное состояние может наблюдаться как при нормальном старении, так и при наличии ряда неврологических расстройств [79]. Ряд исследователей изучали роль варианта rs5186 в развитии такой психологической проблемы, как депрессия. Так в исследовании [80], проведённом на 132 больных с депрессией и их родственниках первой степени родства было выявлено, что генотип C/C данного полиморфизма гена *AGTR1* сопровождается развитием депрессии. В более поздних исследованиях прямая связь больших депрессивных расстройств с наличием в геноме полиморфизма гена *AGTR1* не была выявлена, тем не менее, ученые полагают, что повышенная активность системы PAC может увеличивать относительный риск депрессии у пожилых людей [81].

Ассоциация варианта T704C гена *AGT* с когнитивными и психологическими нарушениями. Известно, что с развитием депрессии с поздним началом у лиц пожилого возраста связаны аномалии белого вещества мозга [82]. В то же время выявлено, что аллель T полиморфизма rs699 гена *AGT* связан с развитием глубоких подкорковых поражений белого вещества мозга даже у здоровых пожилых людей, что подтверждает участие PAC в развитии депрессии у пожилых людей [84]. Кроме того, эти авторы выявили, что замена метионина на треонин в ангиотензиногене связана с более низкими показателями когнитивных тестов на скорость, внимание

при обработке информации. PAC мозга не только участвует в развитии различных психических и когнитивных расстройств, но и оказывает влияние на клеточную структуру мозга, приводя к дегенеративным нарушениям, способствует возникновению воспалительных процессов. Эта связь выявлена при усилении экспрессии генов *AGTR1* и *ACE* [65, 84].

По мнению ряда исследователей, препараты, модулирующие систему PAC, особенно перспективны с точки зрения профилактики деменции [85]. Исследование OSCAR (One Stop Clinic for Assessment of Risk), в котором приняли участие 28 стран, убедительно показало, что антигипертензивная терапия на основе препаратов, влияющих на PAC, ассоциируется с сохранностью когнитивной функции [63].

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА И СЕНСОРНЫЕ СПОСОБНОСТИ (ЗРЕНИЕ, СЛУХ)

Нарушения зрения и слуха являются распространёнными видами патологии среди пожилых людей, которые значительно снижают качество жизни. В этиологии возрастных изменений зрения и слуха широко изучают сосудистые, микрососудистые и генетические факторы.

Доказано, что нормальные ткани глаза взрослого человека экспрессируют основные компоненты PAC [86]. На небольшой выборке было установлено, что в сосудистой оболочке глаза и сетчатке экспрессия компонентов PAC выше, чем в роговице, конъюнктиве и склере [87]. Исследования показывают, что компоненты местной PAC вовлечены в физиологию глаза, способны опосредовать патологические процессы [87], например, участвуют в развитии диабетической ретинопатии (ДР), регуляции внутриглазного давления и патогенезе глаукомы, прогрессировании катаракты и возрастной дегенерации жёлтого пятна [86]. Применение ингибиторов PAC является терапевтическим подходом к лечению заболеваний глаз.

В представлении о роли полиморфизмов генов PAC в качестве генетических маркеров патологических процессов органа зрения существуют расхождения [88, 89]. В части работ [65, 86] не обнаружена связь между полиморфизмами I/D, M235T, A1166C и ретинопатией у пациентов с диабетом или гипертонией. Исследования [90, 91], наоборот, показали, что полиморфизм *ACE* I/D может способствовать развитию ДР, особенно в азиатской популяции. У пациентов с глаукомой из Японии было установлено, что при наличии генотипа C/C гена *AGTR2* (3123C>A) наблюдались самые выраженные дефекты поля зрения, в случае носительства аллеля D гена *ACE* [92]. По данным [93], наличие аллеля D не является фактором риска окклюзии артерии сетчатки у пациентов с артериальной гипертензией. Другие исследователи рассматривают этот аллель в качестве прогностического фактора окклюзии артерии сетчатки [94].

Представления о наличии местной PAC в органе слуха противоречивы. В исследованиях культуры клеток стреченной кости пациентов с отосклерозом обнаружили рецепторы 1 и 2 типа AT II и клеточный ангиотензиноген и установили генетическую ассоциацию между полиморфизмами *AGT* M235T, *ACE* I/D и отосклерозом [95]. Другие исследователи не выявили экспрессию генов PAC в стреченной кости, поражённой отосклерозом, и не подтвердили этиологическую роль PAC в патогенезе отосклероза [96].

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что полиморфизм генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы, влияет на функционирование сердечно-сосудистой системы, когнитивные и психологические функции, особенности функционирования сенсорных систем. Три четверти проанализированных публикаций показали взаимосвязь факторов, определяющих соответствующие функциональные способности в пожилом возрасте, с наличием в геноме мутантных аллелей, особенно у гомозигот, в то же время в десятой части публикаций мутантные аллели не ассоциировались с этими факторами. Также имеются опубликованные данные, в которых гетерозиготные генотипы ассоциируются с долгожительством [49].

Данные, полученные разными исследователями, неоднозначны, что может быть связано с различным вкладом этнических особенностей в функционирование генов системы PAC. Так, в популяциях Северной Индии аллель 1166C гена *AGTR1* коррелировал с развитием артериальной гипертензии, среди больных преобладал гетерозиготный генотип A/C [97]. В популяции Турции среди людей с гипертонической болезнью чаще встречались генотипы C/C и A/C [98], а в популяции Польши только с генотипом C/C [99]. Иные результаты были получены при изучении разных популяций Китая (ханьцев, тибетцев и группы народов, объединяющих население Юго-Восточной Азии) [100]. В данных исследованиях не обнаружена ассоциация наличия аллеля 1166C с гипертензией в популяции ханьцев и других народов Юго-Восточной Азии, то есть данный аллель встречался с одинаковой частотой в группе гипертоников и нормотоников. Более того, у мужчин, жителей Тибета с артериальной гипертензией, наоборот, частота аллеля 1166A была значительно выше, чем у мужчин без артериальной гипертензии. Эти данные не согласуются с общепринятым мнением о протективной роли аллеля 1166A. Противоречивые данные были получены и при изучении роли полиморфизма A1166C гена *AGTR1* в развитии сердечной недостаточности. В популяции жителей Китая выявили, что полиморфизм rs5186 гена *AGTR1* в значительной степени связан с диастолической сердечной недостаточностью [101], в то время как в популяции Европы различия в частоте генотипов между пациентами с сердечной недостаточностью и здоровыми

добровольцами не обнаружены [102]. Все эти данные свидетельствуют о необходимости изучения взаимосвязи полиморфизма генов PAC со старением с учётом этнических особенностей.

Анализ литературы показал, что большинство работ посвящено изучению влияния какого-либо полиморфизма конкретного гена системы PAC на развитие нарушений функций определённых органов и систем организма. Учитывая большое количество компонентов ренин-ангиотензиновой системы, точное прогнозирование степени риска будет возможно на основании изучения совокупного воздействия вариантов генов PAC. Работы, включающие изучение совокупности полиморфизмов разных генов PAC, малочисленны. Так, авторы, которые изучали одновременно влияние на формирование эссенциальной артериальной гипертензии вариантов генов PAC, таких как M235T (*AGT*), I/D (*ACE*), C3123A (*AGTR2*), пришли к выводу, что изучение комбинаций различных генетических локусов при эссенциальной артериальной гипертензии более актуально в отличие от проведения ассоциативного анализа с заболеванием каждого локуса в отдельности [103]. Изучение комбинации генов, включавшей наличие аллеля T полиморфизма M235T гена *AGT*, аллеля D полиморфизма I/D гена *ACE* и аллеля C гена *AGTR1*, показало, что сочетание данных аллелей ассоциировано с осложнениями ишемической болезни сердца, инсультом головного мозга, потребностью в реваскуляции коронарных сосудов и летальностью [104]. Таким образом, изучение сочетания полиморфных аллелей генов PAC в обеспечении здорового старения и активного долголетия является, безусловно, актуальным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы свидетельствует, что полиморфизмы генов PAC, такие как rs699 и rs4762 гена ангиотензиногена (*AGT*), rs5186 гена *AGTR1* и rs4646994 гена *ACE*, связанные с функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы, когнитивными и психологическими нарушениями и влияющие на функцию сенсорных систем, могут выступать в качестве маркеров нарушения работы сердечно-сосудистой системы, слухового и зрительного анализаторов и когнитивных процессов у людей пожилого и старческого возрастов. Для носителей данных вариантов генов необходимы профилактические мероприятия, направленные на предотвращение их патологического действия.

Ведущим фактором неблагоприятного влияния полиморфизма генов PAC является изменение функции сердечно-сосудистой системы. Учитывая сложность генетического регулирования сердечно-сосудистой системы, необходимо комплексное изучение каскада генов, определяющих адекватное кровоснабжение органов и тканей. Составление индивидуальной базы ДНК-данных (генетического паспорта), содержащей информацию

об уникальных генетических особенностях каждого человека, может стать основой для перехода к предиктивной медицине, базирующейся на профилактике возникновения, а не на лечении уже появившихся возрастных заболеваний. Это может позволить достичь увеличения периода активного долголетия для каждого человека [21].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Н.А. Бебякова — общая концепция статьи, сбор и анализ литературных источников, написание текста раздела «РАС и когнитивные, психологические изменения», редактирование статьи; С.Н. Левицкий — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи по разделу «РАС и сердечно-сосудистая система», систематизация списка литературы; И.А. Шабалина — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи по разделу «РАС и сенсорные способности (зрение, слух)»; Т.М. Командресова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи по разделу «РАС и сердечно-сосудистая система»; А.В. Кудрявцев — общая концепция статьи, редактирование статьи. 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).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глотов О.С., Баранов В.С. Генетические полиморфизмы и старение // Успехи геронтологии. 2007. Т. 20, № 2. С. 35–55.
2. Акопян А.А., Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., и др. Обзор полиморфизма генов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Российский журнал гериатрической медицины. 2020. № 4. С. 333–338. doi: 10.37586/2686-8636-4-2020-333-338
3. Vasan R.S., Demissie S., Kimura M., et al. Association of leukocyte telomere length with circulating biomarkers of the renin-angiotensin-aldosterone system: the Framingham Heart Study // Circulation. 2008. Vol. 117, N 9. P. 1138–1144. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.731794
4. Wei Y., Whaley-Connell A.T., Habibi J., et al. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates vascular apoptosis and injury via rescuing protein kinase B activation // Hypertension. 2009. Vol. 53, N. 2. P. 158–165. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.121954
5. Min L.J., Mogi M., Iwai M., Horiuchi M. Signaling mechanisms of angiotensin II in regulating vascular senescence // Ageing Research Reviews. 2009. Vol. 8, N. 2. P. 113–121. doi: 10.1016/j.arr.2008.12.002
6. McMaster W.G., Kirabo A., Madhur M.S., Harrison D.G. Inflammation, Immunity, and Hypertensive End-Organ Damage // Circulation Research. 2015. Vol. 116, N. 6. P. 1022–1033. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303697
7. Neves M.F., Cunha A.R., Cunha M.R., et al. The Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Its New Components in Arterial Stiffness and Vascular Aging // High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention. 2018; Vol. 25, N. 2. P. 137–145. doi: 10.1007/s40292-018-0252-5
8. Hristova M., Stanilova S., Miteva L. Serum concentration of renin-angiotensin system components in association with ACE I/D polymorphism among hypertensive subjects in response to ACE inhibitor therapy // Clinical and Experimental Hypertension. 2019. Vol. 41, N. 7. P. 662–669. doi: 10.1080/10641963.2018.1529782
9. Павлова О.С., Коробко И.Ю., Ливенцева М.М., и др. Патогенез клеточного старения: полиморфизм генов и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2020. Т. 4, № 1. С. 898–903.
10. Zgheib N.K., Sleiman F., Nasreddine L., et al. Short Telomere Length is Associated with Aging, Central Obesity, Poor Sleep and Hypertension in Lebanese Individuals // Aging and Disease. 2018. Vol. 9, N 1. P. 77–89. doi: 10.14336/AD.2017.0310
11. Abbas M., Jesel L., Auger C., et al. Endothelial Microparticles From Acute Coronary Syndrome Patients Induce Premature Coronary Artery Endothelial Cell Aging and Thrombogenicity: Role of the Ang II/AT1 Receptor/NADPH Oxidase-Mediated Activation of MAPKs and PI3-Kinase Pathways // Circulation. 2017. Vol. 135, N 3. P. 280–296. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.017513
12. Пыхтина В.С., Стражеско И.Д., Агальцов М.В., Ткачева О.Н. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и репликативное клеточное старение: их взаимодействие в ходе старения сосудов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. Т. 10, № 3. С. 312–316.
13. van Kats J.P., Danser A.H., van Meegen J.R., et al. Angiotensin production by the heart: a quantitative study in pigs with the use of radiolabeled angiotensin infusions // Circulation. 1998. Vol. 98, N 1. P. 73–81. doi: 10.1161/01.cir.98.1.73

Источник финансирования. Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 23-15-20017, <https://rscf.ru/project/23-15-20017/>.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. N.A. Bebyakova — general concept of the article, collection and analysis of the literature, writing the section RAS and cognitive, psychological disorders, editing the article; S.N. Levitsky — collection and analysis of the literature, writing the section RAS and cardiovascular system, working on the references; I.A. Shabalina — literature review, collection and analysis of the literature, writing the section RAS and sensory abilities; T.M. Komandresova — literature review, collection and analysis of the literature, writing the section RAS and cardiovascular system; A.V. Kudryavtsev — general concept of the article, editing the article. 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).

Funding source. The study was supported by the Russian Science Foundation, grant № 23-15-20017, <https://rscf.ru/project/23-15-20017/>.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

14. Kobori H., Prieto-Carrasquero M.C., Ozawa Y., Navar L.G. AT1 receptor mediated augmentation of intrarenal angiotensinogen in angiotensin II-dependent hypertension // *Hypertension*. 2004. Vol. 43, N 5. P. 1126–1132. doi: 10.1161/01.HYP.0000122875.91100.28
15. Moulik S., Speth R.C., Turner B.B., Rowe B.P. Angiotensin II receptor subtype distribution in the rabbit brain // *Experimental Brain Research*. 2002. Vol. 142, N 2. P. 275–283. doi: 10.1007/s00221-001-0940-5
16. Рябина М.В., Охочимская Т.Д. Современный взгляд на роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе диабетической ретинопатии // *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2012. Т. 13, № 2. С. 52–59.
17. Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений // *Сахарный диабет*. 2010. Т. 13, № 3. С. 14–19. doi: 10.14341/2072-0351-5481
18. Дейникова Т.И., Якунина Е.Н., Калашникова Е.Г., Олейникова И.А. Некоторые аспекты современной концепции здорового старения // *Многопрофильный стационар*. 2019. Т. 6, № 1. С. 17–22.
19. Cheung K.H., Osier M.V., Kidd J.R., et al. ALFRED: an allele frequency database for diverse populations and DNA polymorphisms // *Nucleic Acids Research*. 2000. Vol. 28, N 1. P. 361–363. doi: 10.1093/nar/28.1.361
20. Костюченко Г.И., Вьюн О.Г., Костюченко Л.А. Анализ эффективности гипотензивной терапии в группе пациентов молодого возраста в связи с полиморфизмом генов, ассоциированных с артериальной гипертензией // *Здоровье и образование*. 2018. Т. 20, № 2. С. 46–49. doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-2-46-49
21. Баранов В.С., Готов О.С., Баранова Е.В. Геномика старения и предиктивная медицина // *Успехи геронтологии*. 2010. Т. 23, № 3. С. 329–338.
22. Елькина А.Ю., Акимов Н.С., Шварц Ю.Г. Полиморфные варианты генов ангиотензин-превращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертензии // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т. 26, № S1. С. 4143. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4143
23. Решетников Е.А., Акулова Л.Ю., Батлуцкая И.В. Молекулярно-генетические механизмы функционирования сердечно-сосудистой системы и роль ренин-ангиотензиновой системы в обеспечении сердечно-сосудистых реакций в организме // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2013. № 11. С. 179–184.
24. Park H.K., Kim M.C., Kim S.M., Jo D.J. Assessment of two missense polymorphisms (rs4762 and rs699) of the angiotensinogen gene and stroke // *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2013. Vol. 5, N 1. P. 343–349. doi: 10.3892/etm.2012.790
25. Yao R., Du Y.Y., Zhang Y.Z., et al. Association between G-217A polymorphism in the AGT gene and essential hypertension: a meta-analysis // *Genetics and Molecular Research*. 2015. Vol. 14, N 2. P. 5527–5534. doi: 10.4238/2015.May.25.4
26. Муженя Д.В. Патофизиологическая роль и прогностическая значимость M235T полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT) при болезнях сердечного континуума (БСК) // *Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки*. 2012. № 1. С. 66–79.
27. Larsson S.C., Mason A.M., Bäck M., et al. Genetic predisposition to smoking in relation to 14 cardiovascular diseases // *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41, N 35. P. 3304–3310. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa193
28. Бебякова Н.А., Левицкий С.Н., Первухина О.А., Шабалина И.А. Роль полиморфизма A1166C гена рецептора 1-го типа ангиотензина II (AGT2R1) в формировании факторов сердечно-сосудистого риска у юношей и девушек Европейского Севера // *Журнал медико-биологических исследований*. 2019. Т. 7, № 4. С. 371–380. doi: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.371
29. Jazwicz P., Gac P., Chaszczewska-Markowska M., et al. Genetically determined enlargement of carotid body evaluated using computed angiotomography // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2018. Vol. 254. P. 10–15. doi: 10.1016/j.resp.2018.04.001
30. Sethupathy P., Borel C., Gagnebin M., et al. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes // *American Journal of Human Genetics*. 2007. Vol. 81, N 2. P. 405–413. doi: 10.1086/519979
31. Иноземцева А.А., Кашталап В.В., Барбараш О.Л., и др. Факторы сердечно-сосудистого риска, полиморфизм генов липидного обмена и регуляции артериального давления у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2015. Т. 30, № 3. С. 19–24. doi: 10.29001/2073-8552-2015-30-3-19-24
32. Cosenso-Martin L.N., Vaz-de-Melo R.O., Pereira L.R., et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism, 24-h blood pressure profile and left ventricular hypertrophy in hypertensive individuals: a cross-sectional study // *European Journal of Medical Research*. 2015. Vol. 20, N 1. P. 74. doi: 10.1186/s40001-015-0166-9
33. Pavlyushchik O.O., Afonin V.Y., Sarokina V.N., et al. Association of the ace I/D gene polymorphism with DNA damage in hypertensive men // *Tsitologiya i genetika*. 2016. Vol. 50, N. 5. P. 48–58.
34. Higuera-Fresnillo S., Cabanas-Sánchez V., García-Esquinas E., et al. Physical activity attenuates the impact of poor physical, mental, and social health on total and cardiovascular mortality in older adults: a population-based prospective cohort study // *Quality of Life Research*. 2018. Vol. 27, N 12. P. 3293–3302. doi: 10.1007/s11136-018-1974-5
35. Pearson A.C. The evolution of basal septal hypertrophy: From benign and age-related normal variant to potentially obstructive and symptomatic cardiomyopathy // *Echocardiography*. 2017. Vol. 34, N 7. P. 1062–1072. doi: 10.1111/echo.13588
36. Мартынович Т.В., Акимов Н.С., Федотов Э.А., и др. Анализ полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 3. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17392> Дата обращения: 27.04.2023.
37. Kim H.K., Lee H., Kwon J.T., Kim H.J. A polymorphism in AGT and AGTR1 gene is associated with lead-related high blood pressure //

- Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. 2015. Vol. 16, N 4. P. 712–719. doi: 10.1177/1470320313516174
38. Zhao H., Zhao R., Hu S., Rong J. Gene polymorphism associated with angiotensinogen (M235T), endothelial lipase (584C/T) and susceptibility to coronary artery disease: a meta-analysis // *Bioscience Reports*. 2020. Vol. 40, N 7. P. BSR20201414. doi: 10.1042/BSR20201414
 39. Wang W.Z. Association between T174M polymorphism in the angiotensinogen gene and risk of coronary artery disease: a meta-analysis // *Journal of Geriatric Cardiology*. 2013. Vol. 10, N 1. P. 59–65. doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.010
 40. Cai G., Zhang B., Ma C., et al. Associations of Rs3744841 and Rs3744843 Polymorphisms in Endothelial Lipase Gene with Risk of Coronary Artery Disease and Lipid Levels in a Chinese Population // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, N 9. P. e0162727. doi: 10.1371/journal.pone.0162727
 41. Павлова О.С., Огурцова С.Э., Денисевич Т.Л., и др. Прогнозирование риска развития гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии с учетом полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы // *Кардиология в Беларуси*. 2021. Т. 13, № 3. С. 354–368. doi: 10.34883/PI.2021.13.3.002
 42. Li Y.Y., Wang H., Wang H., Zhang Y.Y. Myocardial Infarction and AGT p.Thr174Met Polymorphism: A Meta-Analysis of 7657 Subjects // *Cardiovascular Therapeutics*. 2021. P. 6667934. doi: 10.1155/2021/6667934
 43. El-Garawani I.M., Shaheen E.M., El-Seedi H.R., et al. Angiotensinogen Gene Missense Polymorphisms (rs699 and rs4762): The Association of End-Stage Renal Failure Risk with Type 2 Diabetes and Hypertension in Egyptians // *Genes (Basel)*. 2021. Vol. 12, N 3. P. 339. doi: 10.3390/genes12030339
 44. Akbarzadeh M., Riahi P., Kolifarhood G., et al. The AGT epistasis pattern proposed a novel role for ZBED9 in regulating blood pressure: Tehran Cardiometabolic genetic study (TCGS) // *Gene*. 2022. Vol. 831. P. 146560. doi: 10.1016/j.gene.2022.146560
 45. Dong M.Z., Lin Z.H., Liu S.S., et al. AGT rs5051 gene polymorphism increases the risk of coronary heart disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease in the Han Chinese population // *Zhonghua ganzangbing zazhi*. 2021. Vol. 29, N 11. P. 1095–1100. doi: 10.3760/cma.j.cn501113-20210106-00008
 46. Jia E.Z., Xu Z.X., Guo C.Y., et al. Renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms and coronary artery disease: detection of gene-gene and gene-environment interactions // *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2012. Vol. 29, N 3–4. P. 443–452. doi: 10.1159/000338498
 47. Bahramali E., Firouzabadi N., Jonaidi-Jafari N., Shafiei M. Renin-angiotensin system genetic polymorphisms: lack of association with CRP levels in patients with coronary artery disease // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2014. Vol. 15, N 4. P. 559–565. doi: 10.1177/1470320312474051
 48. Краснова О.А., Ситникова М.Ю. Полиморфные варианты по генам ACE, AGT и ADRB2 и их комбинации у мужчин с систолической ХСН ишемической этиологии: особенности распределения и влияние на прогноз // *Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. 2013. № 4. С. 70–76.
 49. Глотов А.С., Глотов О.С., Москаленко М.В., и др. Анализ полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в популяции Северо-Западного региона России, у атлетов и у долгожителей // *Экологическая генетика*. 2004. Т. 2, № 4. С. 40–43. doi: <https://doi.org/10.17816/ecogen2440-43>
 50. Gong H., Mu L., Zhang T., et al. Association of polymorphisms of CYP11B2 gene -344C/T and ACE gene I/D with antihypertensive response to angiotensin receptor blockers in Chinese with hypertension // *Journal of Genetics*. 2019. Vol. 98. P. 1. doi: 10.1007/s12041-018-1053-2
 51. Pinheiro D.S., Santos R.S., Jardim P.C.B.V., et al. The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients // *PLoS One*. 2019. Vol. 14, N 8. P. e0221248. doi: 10.1371/journal.pone.0221248
 52. Heidari M.M., Hadadzadeh M., Fallahzadeh H. Development of One-Step Tetra-primer ARMS-PCR for Simultaneous Detection of the Angiotensin Converting Enzyme (ACE) I/D and rs4343 Gene Polymorphisms and the Correlation with CAD Patients // *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*. 2019. Vol. 11, N 1. P. 118–123.
 53. Волкова С.Ю., Томашевич К.А., Солобоева М.Ю., Пантеева Е.В. Анализ фармагенетических аспектов генетических полиморфизмов РААС у больных хронической сердечной недостаточностью // *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2017. № 3. С. 100–101.
 54. Bai Y., Wang L., Hu S., Wei Y. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis // *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2012. Vol. 361, N 1–2. P. 297–304. doi: 10.1007/s11010-011-1115-8
 55. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Беляева Е.В., и др. Роль A1166C полиморфизма гена AGTR1 в реализации артериальной гипертензии у детей с гломерулонефритом // *Бюллетень ВШНЦ СО РАМН*. 2011. Т. 3, № 79, Ч. 2. С. 21–23.
 56. Мельникова Л.В., Осипова Е.В., Левашова О.А. Полиморфизм A1166C гена AGTR1 и состояние внутрисердечного кровотока у больных эссенциальной артериальной гипертензией 1–2-й степени // *Кардиология*. 2019. Т. 59, № 3. С. 5–10. doi: 10.18087/cardio.2019.3.10233
 57. Sousa A.C., Reis R.P., Pereira A., et al. Genetic Polymorphisms Associated with the Onset of Arterial Hypertension in a Portuguese Population // *Acta Medica Portuguesa*. 2018. Vol. 31, N 10. P. 542–550. doi: 10.20344/amp.9184
 58. Qian X., Guo D., Zhou H., et al. Interactions Between PPARG and AGTR1 Gene Polymorphisms on the Risk of Hypertension in Chinese Han Population // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2018. Vol. 22, N 2. P. 90–97. doi: 10.1089/gtmb.2017.0141
 59. Дорофеева Н.П., Кастанаян А.А., Шлык С.В., и др. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью // *Артериальная гипертензия*. 2005. Т. 11, № 4. С. 235–238. doi: 10.18705/1607-419X-2005-11-4-235-238
 60. Мулерова Т.А., Понасенко А.В., Цепочкина А.В., Огарков М.Ю. Полиморфизм A1166C гена рецептора 1 типа к ангиотензину (AGTR1) среди коренных и некоренных жителей горной Шории // *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 3. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26436> Дата обращения: 27.04.2023.

61. Zhu M., Yang M., Lin J., et al. Association of seven renin angiotensin system gene polymorphisms with restenosis in patients following coronary stenting // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2017. Vol. 18, N 1. P. 1470320316688774. doi: 10.1177/1470320316688774
62. Kivipelto M., Helkala E.L., Laakso M.P., et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study // *BMJ*. 2001. Vol. 322, N 7300. P. 1447–1451. doi: 10.1136/bmj.322.7300.1447
63. Шляхто Е.В., Зуева И.Б. Влияние терапии блокаторами рецепторов к ангиотензину II на развитие когнитивных расстройств у больных артериальной гипертензией: результаты исследования OSCAR // *Артериальная гипертензия*. 2010. Т. 16, № 2. С. 219–222. doi: 10.18705/1607-419X-2010--2-
64. Jackson L., Eldahshan W., Fagan S.C., Ergul A. Within the Brain: The Renin Angiotensin System // *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 19, N 3. P. 876. doi: 10.3390/ijms19030876
65. Elias M.F., Wolf P.A., D'Agostino R.B., et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham study // *American Journal of Epidemiology*. 1993. Vol. 138, N. 6. P. 353–364. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116868
66. Goldstein F.C., Hajjar I.M., Dunn C.B., et al. The relationship between cognitive functioning and the JNC-8 guidelines for hypertension in older adults // *The Journals of Gerontology. Series A. Biological Sciences and Medical Sciences*. 2017. Vol. 72, N. 1. P. 121–126. doi: 10.1093/gerona/glw181
67. Gottesman R.F., Schneider A.L., Albert M., et al. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study // *JAMA Neurology*. 2014. Vol. 71, N. 10. P. 1218–1227. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1646
68. Пизова Н.В., Пизов Н.А., Пизов А.В. Комплексная терапия когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях // *Нервные болезни*. 2022. № 1. С. 22–30. doi: 10.24412/2226-0757-2022-12408
69. Liu M.-E., Tsai S.-J., Lu T., et al. No association of angiotensin I converting enzyme I/D polymorphism with domain-specific cognitive function in aged men without dementia // *NeuroMolecular Medicine*. 2011. Vol. 13, N 3. P. 212–216. doi: 10.1007/s12017-011-8153-y
70. Зуева И.Б., Улитина А.С., Гораб Д.Н., и др. Роль аллельных вариантов генов ангиотензинпревращающего фермента ACE и серотонинового транспортера SLC6A4 в развитии когнитивного дефицита у лиц с метаболическим синдромом // *Артериальная гипертензия*. 2012. Т. 18, № 6. С. 531–539. doi: 10.18705/1607-419X-2012-18-6-531-539
71. Zhang Z., Deng L., Bai F., et al. ACE I/D polymorphism affects cognitive function and gray-matter volume in amnesic mild cognitive impairment // *Behavioural Brain Research*. 2011. Vol. 218, N 1. P. 114–120. doi: 10.1016/j.bbr.2010.11.032
72. Bai F., Zhang Z., Watson D.R., et al. Abnormal functional connectivity of hippocampus during episodic memory retrieval processing network in amnesic mild cognitive impairment // *Biological Psychiatry*. 2009. Vol. 65, N 11. P. 951–958. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.10.017
73. Amouyel P., Richard F., Cotel D., et al. The deletion allele of the angiotensin I converting enzyme gene as a genetic susceptibility factor for cognitive impairment // *Neuroscience Letters*. 1996. Vol. 217, N 2–3. P. 203–205.
74. Schuch J.B., Constantin P.C., da Silva V.K., et al. ACE polymorphism and use of ACE inhibitors: effects on memory performance // *Age*. 2014. Vol. 36, N 3. P. 9646. doi: 10.1007/s11357-014-9646-z
75. Lehmann D.J., Cortina-Borja M., Warden D.R., et al. Large meta-analysis establishes the ACE insertion-deletion polymorphism as a marker of Alzheimer's disease // *American Journal of Epidemiology*. 2005. Vol. 162, N 4. P. 305–317. doi: 10.1093/aje/kwi202
76. Chou P.-S., Wu M.-N., Chou M.-C., et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and the longitudinal progression of Alzheimer's disease // *Geriatrics & Gerontology International*. 2017. Vol. 17, N 10. P. 1544–1550. doi: 10.1111/ggi.12929
77. Bour A.M., Rasquin S.M., Baars L., et al. The effect of the APOE-epsilon4 allele and ACE-I/D polymorphism on cognition during a two-year follow-up in first-ever stroke patients // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2010. Vol. 29, N 6. P. 534–542. doi: 10.1159/000314678
78. Zannas A.S., McQuoid D.R., Payne M.E., et al. Association of gene variants of the renin-angiotensin system with accelerated hippocampal volume loss and cognitive decline in old age // *American Journal of Psychiatry*. 2014. Vol. 171, N 11. P. 1214–1221. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13111543
79. Salminen L.E., Schofield P.R., Pierce K.D., et al. Impact of the AGTR1 A1166C polymorphism on subcortical hyperintensities and cognition in healthy older adults // *Age*. 2014. Vol. 36, N 4. P. 9664. doi: 10.1007/s11357-014-9664-x
80. Saab Y.B., Gard P.R., Yeoman M.S., et al. Renin-angiotensin-system gene polymorphisms and depression // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2007. Vol. 31, N 5. P. 1113–1118. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.04.002
81. Taylor W.D., Benjamin S., McQuoid D.R., et al. AGTR1 gene variation: association with depression and frontotemporal morphology // *Psychiatry Research*. 2012. Vol. 202, N 2. P. 104–109. doi: 10.1016/j.psychres.2012.03.007
82. Herrmann L.L., Le Masurier M., Ebmeier K.P. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2008. Vol. 79, N 6. P. 619–624. doi: 10.1136/jnnp.2007.124651
83. Salminen L.E., Schofield P.R., Pierce K.D., et al. Neuromarkers of the common angiotensinogen polymorphism in healthy older adults: A comprehensive assessment of white matter integrity and cognition // *Behavioural Brain Research*. 2016. Vol. 296. P. 85–93. doi: 10.1016/j.bbr.2015.08.028
84. Labandeira-Garcia J.L., Rodríguez-Perez A.I., Garrido-Gil P., et al. Brain Renin-Angiotensin System and Microglial Polarization: Implications for Aging and Neurodegeneration // *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017. Vol. 9. P. 129. doi: 10.3389/fnagi.2017.00129
85. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels // *Journal of Clinical Investigation*. 1990. Vol. 86, N 4, 1343–1346. doi: 10.1172/JCI114844

86. Choudhary R., Kapoor M.S., Singh A., Bodakhe S.H. Therapeutic targets of renin-angiotensin system in ocular disorders // *Journal of Current Ophthalmology*. 2016. Vol. 29, N 1. P. 7–16. doi: 10.1016/j.joco.2016.09.009
87. White A.J., Cheruvu S.C., Sarris M., et al. Expression of classical components of the renin-angiotensin system in the human eye // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2015. Vol. 16, N 1. P. 59–66. doi: 10.1177/1470320314549791
88. Qiao Y.-C., Wang M., Pan Y.-H., et al. The relationship between ACE/AGT gene polymorphisms and the risk of diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2018. Vol. 19, N 1. P. 1470320317752955. doi: 10.1177/1470320317752955
89. Bhatwadekar A.D., Shughoury A., Belamkar A., Ciulla T.A. Genetics of Diabetic Retinopathy, a Leading Cause of Irreversible Blindness in the Industrialized World // *Genes*. 2021. Vol. 12, N 8. P. 1200. doi: 10.3390/genes12081200
90. Pontremoli R., Ravera M., Viazzi F., et al. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin system and organ damage in essential hypertension // *Kidney International*. 2000. Vol. 57, N 2. P. 561–569. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00876.x
91. Luo S., Shi C., Wang F., Wu Z. Association between the Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Genetic Polymorphism and Diabetic Retinopathy-A Meta-Analysis Comprising 10,168 Subjects // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016. Vol. 13, N 11. P. 1142. doi: 10.3390/ijerph13111142
92. Hashizume K., Mashima Y., Fumayama T., et al. Glaucoma Gene Research Group. Genetic polymorphisms in the angiotensin II receptor gene and their association with open-angle glaucoma in a Japanese population // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005. Vol. 46, N 6. P. 1993–2001. doi: 10.1167/iovs.04-1100
93. Schäfer E., Weger M., Birgül T., et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and retinal artery occlusion // *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2006. Vol. 84, N 3. P. 305–308. doi: 10.1111/j.1600-0420.2006.00656.x
94. Kutluturk I., Karagöz A., Bezgin T., et al. Relationship between angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and retinal vein occlusion // *Thrombosis Journal*. 2014. Vol. 12. P. 17. doi: 10.1186/1477-9560-12-17
95. Imauchi Y., Jeunemaître X., Boussion M., et al. Relation Between Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Otosclerosis: A Genetic Association and In Vitro Study // *Otology & Neurotology*. 2008. Vol. 29, N 3. P. 295–301. doi: 10.1097/mao.0b013e318164d12c
96. Liktör B., Csomor P., Szász C.S., et al. No Evidence for the Expression of Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Otosclerotic Stapes Footplates // *Otology & Neurotology*. 2013. Vol. 34, N 5. P. 808–815. doi: 10.1097/MAO.0b013e31827d8a80
97. Chandra S., Narang R., Sreenivas V., et al. Association of angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism and its increased expression in essential hypertension: a case-control study // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 7. P. e101502. doi: 10.1371/journal.pone.0101502
98. Agachan B., Isbir T., Yilmaz H., Akoglu E. Angiotensin converting enzyme I/D, angiotensinogen T174M-M235T and angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphisms in Turkish hypertensive patients // *Experimental & Molecular Medicine*. 2003. Vol. 35, N 6. P. 545–549. doi: 10.1038/emmm.2003.71
99. Dzida G., Sobstyl J., Puzniak A., et al. Polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor type 1 genes in essential hypertension in a Polish population // *Medical Science Monitor*. 2001. Vol. 7, N 6. P. 1236–1241.
100. Liu Y., Shan G.-L., Cui C.-Y., et al. A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene and essential hypertension in Han, Tibetan and Yi populations // *Zhonghua yixue yichuanxue zazhi*. 2003. Vol. 20, N 3. P. 220–224.
101. Wu C.-K., Tsai C.-T., Chang Y.-C., et al. Genetic polymorphisms of the angiotensin II type 1 receptor gene and diastolic heart failure // *Journal of Hypertension*. 2009. Vol. 27, N 3. P. 502–507. doi: 10.1097/hjh.0b013e32831fda3a
102. Zakrzewski-Jakubiak M., de Denu S., Dubé M.P., et al. Ten renin-angiotensin system-related gene polymorphisms in maximally treated Canadian Caucasian patients with heart failure // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2008. Vol. 65, N 5. P. 742–751. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03091.x
103. Павлова О.С., Огурцова С.Э., Горбат Т.В., и др. Полигенные ассоциации полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при эссенциальной артериальной гипертензии // *Артериальная гипертензия*. 2016. Т. 22, № 3. С. 253–262. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-253-262
104. Dzielińska Z., Matek L.A., Roszczyński M., et al. Combined renin-angiotensin system gene polymorphisms and outcomes in coronary artery disease – a preliminary report // *Kardiologia Polska*. 2011. Vol. 69, N 7. P. 688–695.

REFERENCES

1. Glotov OS, Baranov VS. Genetic polymorphisms and aging. *Uspekhi gerontologii*. 2007;20(2):35–55 (In Russ).
2. Akopyan AA, Strazhesko ID, Tkacheva ON, et al. Review of polymorphisms, associated with cardiovascular diseases. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(4):333–338. doi: 10.37586/2686-8636-4-2020-333-338
3. Vasan RS, Demissie S, Kimura M, et al. Association of leukocyte telomere length with circulating biomarkers of the renin-angiotensin-aldosterone system: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(9):1138–1144. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.731794
4. Wei Y, Whaley-Connell AT, Habibi J, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates vascular apoptosis and injury via rescuing protein kinase B activation. *Hypertension*. 2009; 53(2):158–165. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.121954
5. Min LJ, Mogi M, Iwai M, Horiuchi M. Signaling mechanisms of angiotensin II in regulating vascular senescence. *Ageing Research Reviews*. 2009;8(2):113–121. doi: 10.1016/j.arr.2008.12.002
6. McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, Harrison DG. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circulation Research*. 2015;116(6):1022–1033. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303697
7. Neves MF, Cunha AR, Cunha MR, et al. The Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Its New Components in Arterial Stiffness and Vascular Aging. *High Blood*

- Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2018;25(2):137–145. doi: 10.1007/s40292-018-0252-5
8. Hristova M, Stanilova S, Miteva L. Serum concentration of renin-angiotensin system components in association with ACE I/D polymorphism among hypertensive subjects in response to ACE inhibitor therapy. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2019;41(7):662–669. doi: 10.1080/10641963.2018.1529782
9. Pavlova OS, Korobko IY, Liventseva MM, et al. Pathogenesis of cell aging: gene polymorphism and activity of renin-angiotensin-aldosterone system. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski (Emergency cardiology and cardiovascular risks)*. 2020;4(1):898–903 (In Russ).
10. Zgheib NK, Sleiman F, Nasreddine L, et al. Short Telomere Length is Associated with Aging, Central Obesity, Poor Sleep and Hypertension in Lebanese Individuals. *Aging and Disease*. 2018; 9(1):77–89. doi: 10.14336/AD.2017.0310
11. Abbas M, Jesel L, Auger C, et al. Endothelial Microparticles From Acute Coronary Syndrome Patients Induce Premature Coronary Artery Endothelial Cell Aging and Thrombogenicity: Role of the Ang II/AT1 Receptor/NADPH Oxidase-Mediated Activation of MAPKs and PI3-Kinase Pathways. *Circulation*. 2017;135(3):280–296. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.017513
12. Pykhtina VS, Strazhesko ID, Agaltsov MV, Tkacheva ON. Renin-angiotensin-aldosterone system and replicative cellular aging: their interaction during vascular aging. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(3):312–316.
13. van Kats JP, Danser AH, van Meegen JR, et al. Angiotensin production by the heart: a quantitative study in pigs with the use of radiolabeled angiotensin infusions. *Circulation*. 1998;98(1):73–81. doi: 10.1161/01.cir.98.1.73
14. Kobori H, Prieto-Carrasquero MC, Ozawa Y, Navar LG. AT1 receptor mediated augmentation of intrarenal angiotensinogen in angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertension*. 2004;43(5):1126–1132. doi: 10.1161/01.HYP.0000122875.91100.28
15. Mouluk S, Speth RC, Turner BB, Rowe BP. Angiotensin II receptor subtype distribution in the rabbit brain. *Experimental Brain Research*. 2002;142(2):275–283. doi: 10.1007/s00221-001-0940-5
16. Ryabina MV, Ohotsimskaya TD. Modern view on the role of renin-angiotensin system in pathogenesis of diabetic retinopathy. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2012;13(2):52–59.
17. Shestakova MV. The role of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications. *Diabetes mellitus*. 2010;13(3):14–19. doi: 10.14341/2072-0351-5481
18. Deinikova TI, Yakunina EN, Kalashnikova EG, Oleinikova IA. Nekotorye aspekty sovremennoj koncepcii zdorovogo stareniya. *Mnogoprofil'nyj stacionar*. 2019;6(1):17–22. (In Russ).
19. Cheung KH, Osier MV, Kidd JR, et al. ALFRED: an allele frequency database for diverse populations and DNA polymorphisms. *Nucleic Acids Research*. 2000;28(1):361–363. doi: 10.1093/nar/28.1.361
20. Kostyuchenko GI, Vyun OG, Kostyuchenko LA. The analysis of the efficiency of hypotensive therapy in the group of young patients on the background of genetic polymorphism associated with arterial hypertension. *Health and Education*. 2018;20(2):46–49. doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-2-46-49
21. Baranov VS, Glotov OS, Baranova EV. Genomics of aging and predictive medicine. *Uspekhi gerontologii*. 2010;23(3):329–338 (In Russ).
22. Elkina AYU, Akimova NS, Shvarts YuG. Polymorphic variants of angiotensin-converting enzyme, angiotensinogen, angiotensin receptor type I gene as genetic predictors of arterial hypertension development. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1S):4143. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4143
23. Reshetnikov YA, Akulova LY, Batlutsкая IV. Molecular genetic mechanisms of the functioning of the cardiovascular system and role of the renin-angiotensin system in providing cardiovascular reactions in the body. *Belgorod State University scientific bulletin. Medicine, pharmacy*. 2013;(11):179–184.
24. Park HK, Kim MC, Kim SM, Jo DJ. Assessment of two missense polymorphisms (rs4762 and rs699) of the angiotensinogen gene and stroke. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2013;5(1):343–349. doi: 10.3892/etm.2012.790
25. Yao R, Du YY, Zhang YZ, et al. Association between G-217A polymorphism in the AGT gene and essential hypertension: a meta-analysis. *Genetics and Molecular Research*. 2015;14(2):5527–5534. doi: 10.4238/2015.May.25.4
26. Muzhenya DV. Pathophysiological role and prognostic significance of M235T polymorphism of the angiotensinogen gene (AGT) in diseases of the heart of the continuum (HC). *Bulletin of the Adyge State University. Series Natural-mathematical and technical sciences*. 2012;(1):66–79.
27. Larsson SC, Mason AM, Bäck M, et al. Genetic predisposition to smoking in relation to 14 cardiovascular diseases. *European Heart Journal*. 2020;41(35):3304–3310. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa193
28. Bebyakova NA, Levitsky SN, Pervukhina OA, Shabalin IA. The role of polymorphism A1166C of angiotensin II receptor type 1 gene (AGT2R1) in formation of cardiovascular risk factors in European North young men and women. *Journal of Medical and Biological Research*. 2019;7(4):371–380. doi: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.371
29. Jazwiec P, Gac P, Chaszczewska-Markowska M, et al. Genetically determined enlargement of carotid body evaluated using computed angiotomography. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2018;254:10–15. doi: 10.1016/j.resp.2018.04.001
30. Sethupathy P, Borel C, Gagnebin M, et al. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes. *American Journal of Human Genetics*. 2007;81(2):405–413. doi: 10.1086/519979
31. Inozemtseva AA, Kashtalap VV, Barbarash OL, et al. Cardiovascular risk factors, lipid metabolism and blood pressure regulation gene polymorphism in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;30(3):19–24. doi: 10.29001/2073-8552-2015-30-3-19-24
32. Cosenso-Martin LN, Vaz-de-Melo RO, Pereira LR, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism, 24-h blood pressure profile and left ventricular hypertrophy in hypertensive individuals: a cross-sectional study. *European Journal of Medical Research*. 2015;20(1):74. doi: 10.1186/s40001-015-0166-9

33. Pavlyushchik OO, Afonin VY, Sarokina VN, et al. Association of the ace I/D gene polymorphism with DNA damage in hypertensive men. *Cytology and Genetics*. 2016;50:304–311. doi: 10.3103/S0095452716050091
34. Higuera-Fresnillo S, Cabanas-Sánchez V, García-Esquinas E, et al. Physical activity attenuates the impact of poor physical, mental, and social health on total and cardiovascular mortality in older adults: a population-based prospective cohort study. *Quality of Life Research*. 2018;27(12):3293–3302. doi: 10.1007/s11136-018-1974-5
35. Pearson AC. The evolution of basal septal hypertrophy: From benign and age-related normal variant to potentially obstructive and symptomatic cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2017;34(7):1062–1072. doi: 10.1111/echo.13588
36. Martynovich TV, Akimova NS, Fedotov EA, et al. Analysis of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphism in patients with cardiovascular diseases. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;3. Available from: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17392> (In Russ).
37. Kim HK, Lee H, Kwon JT, Kim HJ. A polymorphism in AGT and AGTR1 gene is associated with lead-related high blood pressure. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2015;16(4):712–719. doi: 10.1177/1470320313516174
38. Zhao H, Zhao R, Hu S, Rong J. Gene polymorphism associated with angiotensinogen (M235T), endothelial lipase (584C/T) and susceptibility to coronary artery disease: a meta-analysis. *Bioscience Reports*. 2020;40(7):BSR20201414. doi: 10.1042/BSR20201414
39. Wang WZ. Association between T174M polymorphism in the angiotensinogen gene and risk of coronary artery disease: a meta-analysis. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2013;10(1):59–65. doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.010
40. Cai G, Zhang B, Ma C, et al. Associations of Rs3744841 and Rs3744843 Polymorphisms in Endothelial Lipase Gene with Risk of Coronary Artery Disease and Lipid Levels in a Chinese Population. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162727. doi: 10.1371/journal.pone.0162727
41. Pavlova OS, Ogurtsova SE, Denisevich TL, et al. Prediction of risk of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension with regard to renin-angiotensin oldosterone system gene polymorphism. *Kardiologiya v Belarusi*. 2021;13(3):354–368 (In Russ). doi: 10.34883/PI.2021.13.3.002
42. Li YY, Wang H, Wang H, Zhang YY. Myocardial Infarction and AGT p.Thr174Met Polymorphism: A Meta-Analysis of 7657 Subjects. *Cardiovascular Therapeutics*. 2021:6667934. doi: 10.1155/2021/6667934
43. El-Garawani IM, Shaheen EM, El-Seedi HR, et al. Angiotensinogen Gene Missense Polymorphisms (rs699 and rs4762): The Association of End-Stage Renal Failure Risk with Type 2 Diabetes and Hypertension in Egyptians. *Genes (Basel)*. 2021;12(3):339. doi: 10.3390/genes12030339
44. Akbarzadeh M, Riahi P, Kolifarhood G, et al. The AGT epistasis pattern proposed a novel role for ZBED9 in regulating blood pressure: Tehran Cardiometabolic genetic study (TCGS). *Gene*. 2022;831:146560. doi: 10.1016/j.gene.2022.146560
45. Dong MZ, Lin ZH, Liu SS, et al. AGT rs5051 gene polymorphism increases the risk of coronary heart disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease in the Han Chinese population. *Zhonghua ganzangbing zazhi*. 2021;29(11):1095–1100. doi: 10.3760/cma.j.cn501113-20210106-00008
46. Jia EZ, Xu ZX, Guo CY, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms and coronary artery disease: detection of gene-gene and gene-environment interactions. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2012;29(3–4):443–452. doi: 10.1159/000338498
47. Bahramali E, Firouzabadi N, Jonaidi-Jafari N, Shafiei M. Renin-angiotensin system genetic polymorphisms: lack of association with CRP levels in patients with coronary artery disease. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2014;15(4):559–565. doi: 10.1177/1470320312474051
48. Krasnova OA, Sitnikova MY. Polymorphic variants of ACE, AGT and ADRB2 genes and their combinations in men with systolic coronary artery disease: distribution features and influence on prognosis. *Bulleten' Federal'nogo centra serdca, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova*. 2013;(4):70–76. (In Russ).
49. Glotov AS, Glotov OS, Moskalenko MV, et al. Analysis of genes polymorphisms of renin-angiotensine systems in population, athletes and elderly people. *Ecological genetics*. 2004;2(4):40–43. doi: 10.17816/ecogen2440-43
50. Gong H, Mu L, Zhang T, et al. Association of polymorphisms of CYP11B2 gene -344C/T and ACE gene I/D with antihypertensive response to angiotensin receptor blockers in Chinese with hypertension. *Journal of Genetics*. 2019;98:1. doi: 10.1007/s12041-018-1053-2
51. Pinheiro DS, Santos RS, Jardim PCBV, et al. The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221248. doi: 10.1371/journal.pone.0221248
52. Heidari MM, Hadadzadeh M, Fallahzadeh H. Development of One-Step Tetra-primer ARMS-PCR for Simultaneous Detection of the Angiotensin Converting Enzyme (ACE) I/D and rs4343 Gene Polymorphisms and the Correlation with CAD Patients. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*. 2019;11(1):118–123.
53. Volkova SYu, Tomashevich KA, Soloboeva MYu, Panteeva EV. Analiz farmageneticheskikh aspektov geneticheskikh polimorfizmov RAAS u bol'nyh hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'yu. *Eurasian Heart Journal*. 2017;(3):100–101. (In Russ).
54. Bai Y, Wang L, Hu S, Wei Y. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2012;361(1–2):297–304. doi: 10.1007/s11010-011-1115-8
55. Kolesnikova LI, Dolgikh VV, Belyaeva EV, et al. The role of A1166C polymorphism of AGTR1 gene in realization of arterial hypertension in children with glomerulonephritis. *Bulleten' VSNC SO RAMN*. 2011;3(79 Pt 2):21–23. (In Russ).
56. Melnikova LV, Osipova EV, Levashova OA. Polymorphism A1166C of AGTR1 Gene and the State of Intrarenal Blood Flow in Patients with Essential Arterial Hypertension 1–2 Degrees. *Kardiologiya*. 2019;59(3):5–10. (In Russ). doi: 10.18087/cardio.2019.3.10233
57. Sousa AC, Reis RP, Pereira A, et al. Genetic Polymorphisms Associated with the Onset of Arterial Hypertension in a Portuguese Population. *Acta Medica Portuguesa*. 2018;31(10):542–550. doi: 10.20344/amp.9184
58. Qian X, Guo D, Zhou H, et al. Interactions Between PPARG and AGTR1 Gene Polymorphisms on the Risk of Hypertension

- in Chinese Han Population. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2018;22(2):90–97. doi: 10.1089/gtmb.2017.0141
59. Dorofeeva NP, Kastanayan AA, Shlyk SV, et al. Polymorphism of renin-angiotensin system genes in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease complicated by chronic heart failure. *Arterial'naya gipertenziya*. 2005;11(4):235–238 (In Russ). doi: 10.18705/1607-419X-2005-11-4-235-238
60. Mulerova TA, Ponasenko AV, Tsepokina AV, Ogarkov MY. Polymorphism A1166C of angiotensinogen receptor type 1 gene (AGTR1) among indigenous and non-indigenous residents of Mountain Shoria. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017;3. Available from: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26436>
61. Zhu M, Yang M, Lin J, et al. Association of seven renin angiotensin system gene polymorphisms with restenosis in patients following coronary stenting. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2017;18(1):1470320316688774. doi: 10.1177/1470320316688774
62. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001;322(7300):1447–1451. doi: 10.1136/bmj.322.7300.1447
63. Shlyakhto YV, Zueva IB. Effect of therapy with angiotensin II receptor blockers on the development of cognitive disorders in patients with arterial hypertension: results of the OSCAR study. *Arterial'naya gipertenziya*. 2010;16(2):219–222 (In Russ). doi: 10.18705/1607-419X-2010--2-
64. Jackson L, Eldahshan W, Fagan SC, Ergul A. Within the Brain: The Renin Angiotensin System. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(3):876. doi: 10.3390/ijms19030876
65. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham study. *American Journal of Epidemiology*. 1993;138(6):353–364. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116868
66. Goldstein FC, Hajar IM, Dunn CB, et al. The relationship between cognitive functioning and the JNC-8 guidelines for hypertension in older adults. *The Journals of Gerontology. Series A. Biological Sciences and Medical Sciences*. 2017;72(1):121–126. doi: 10.1093/gerona/glw181
67. Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, et al. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurology*. 2014;71(10):1218–1227. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1646
68. Pizova NV, Pizov NA, Pizov AV. Complex therapy of cognitive disorders in cerebrovascular diseases. *Nervnye bolezni*. 2022;1:22–30. (In Russ). doi: 10.24412/2226-0757-2022-12408
69. Liu ME, Tsai SJ, Lu T, et al. No association of angiotensin I converting enzyme I/D polymorphism with domain-specific cognitive function in aged men without dementia. *NeuroMolecular Medicine*. 2011;13(3):212–216. doi: 10.1007/s12017-011-8153-y
70. Zueva IB, Ulitina AS, Gorab DN, et al. The role of allelic variants of angiotensin-converting enzyme ACE and serotonin transporter SLC6A4 in cognitive deficit in persons with metabolic syndrome. *Arterial'naya gipertenziya*. 2012;18(6):531–539 (In Russ). doi: 10.18705/1607-419X-2012-18-6-531-539
71. Zhang Z, Deng L, Bai F, et al. ACE I/D polymorphism affects cognitive function and gray-matter volume in amnesic mild cognitive impairment. *Behavioural Brain Research*. 2011;218(1):114–120. doi: 10.1016/j.bbr.2010.11.032
72. Bai F, Zhang Z, Watson DR, et al. Abnormal functional connectivity of hippocampus during episodic memory retrieval processing network in amnesic mild cognitive impairment. *Biological Psychiatry*. 2009;65(11):951–958. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.10.017
73. Amouyel P, Richard F, Cotel D, et al. The deletion allele of the angiotensin I converting enzyme gene as a genetic susceptibility factor for cognitive impairment. *Neuroscience Letters*. 1996;217(2–3):203–205.
74. Schuch JB, Constantin PC, da Silva VK, et al. ACE polymorphism and use of ACE inhibitors: effects on memory performance. *Age*. 2014;36(3):9646. doi: 10.1007/s11357-014-9646-z
75. Lehmann DJ, Cortina-Borja M, Warden DR, et al. Large meta-analysis establishes the ACE insertion-deletion polymorphism as a marker of Alzheimer's disease. *American Journal of Epidemiology*. 2005;162(4):305–317. doi: 10.1093/aje/kwi202
76. Chou PS, Wu MN, Chou MC, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and the longitudinal progression of Alzheimer's disease. *Geriatrics & Gerontology International*. 2017;17(10):1544–1550. doi: 10.1111/ggi.12929
77. Bour AM, Rasquin SM, Baars L, et al. The effect of the APOE-epsilon4 allele and ACE-I/D polymorphism on cognition during a two-year follow-up in first-ever stroke patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2010;29(6):534–542. doi: 10.1159/000314678
78. Zannas AS, McQuoid DR, Payne ME, et al. Association of gene variants of the renin-angiotensin system with accelerated hippocampal volume loss and cognitive decline in old age. *American Journal of Psychiatry*. 2014;171(11):1214–1221. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13111543
79. Salminen LE, Schofield PR, Pierce KD, et al. Impact of the AGTR1 A1166C polymorphism on subcortical hyperintensities and cognition in healthy older adults. *Age*. 2014;36(4):9664. doi: 10.1007/s11357-014-9664-x
80. Saab YB, Gard PR, Yeoman MS, et al. Renin-angiotensin-system gene polymorphisms and depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2007;31(5):1113–1118. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.04.002
81. Taylor WD, Benjamin S, McQuoid DR, et al. AGTR1 gene variation: association with depression and frontotemporal morphology. *Psychiatry Research*. 2012;202(2):104–109. doi: 10.1016/j.psychres.2012.03.007
82. Herrmann LL, Le Masurier M, Ebmeier KP. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2008;79(6):619–624. doi: 10.1136/jnnp.2007.124651
83. Salminen LE, Schofield PR, Pierce KD, et al. Neuromarkers of the common angiotensinogen polymorphism in healthy older adults: A comprehensive assessment of white matter integrity and cognition. *Behavioural Brain Research*. 2016;296:85–93. doi: 10.1016/j.bbr.2015.08.028
84. Labandeira-Garcia JL, Rodríguez-Perez AI, Garrido-Gil P, et al. Brain Renin-Angiotensin System and Microglial Polarization: Implications for Aging and Neurodegeneration. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017;9:129. doi: 10.3389/fnagi.2017.00129

85. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *Journal of Clinical Investigation*. 1990;86(4):1343–1346. doi: 10.1172/JCI114844
86. Choudhary R, Kapoor MS, Singh A, Bodakhe SH. Therapeutic targets of renin-angiotensin system in ocular disorders. *Journal of Current Ophthalmology*. 2016;29(1):7–16. doi: 10.1016/j.joco.2016.09.009
87. White AJ, Cheruvu SC, Sarris M, et al. Expression of classical components of the renin-angiotensin system in the human eye. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2015;16(1):59–66. doi: 10.1177/1470320314549791
88. Qiao YC, Wang M, Pan YH, et al. The relationship between ACE/AGT gene polymorphisms and the risk of diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2018;19(1):1470320317752955. doi: 10.1177/1470320317752955
89. Bhatwadekar AD, Shughoury A, Belamkar A, Ciulla TA. Genetics of Diabetic Retinopathy, a Leading Cause of Irreversible Blindness in the Industrialized World. *Genes*. 2021;12(8):1200. doi: 10.3390/genes12081200
90. Pontremoli R, Ravera M, Viazi F, et al. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin system and organ damage in essential hypertension. *Kidney International*. 2000;57(2):561–569. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00876.x
91. Luo S, Shi C, Wang F, Wu Z. Association between the Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Genetic Polymorphism and Diabetic Retinopathy-A Meta-Analysis Comprising 10,168 Subjects. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016;13(11):1142. doi: 10.3390/ijerph13111142
92. Hashizume K, Mashima Y, Fumayama T, et al. Glaucoma Gene Research Group. Genetic polymorphisms in the angiotensin II receptor gene and their association with open-angle glaucoma in a Japanese population. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005;46(6):1993–2001. doi: 10.1167/iops.04-1100
93. Schäfer E, Weger M, Birgül T, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and retinal artery occlusion. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2006;84(3):305–308. doi: 10.1111/j.1600-0420.2006.00656.x
94. Kutluturk I, Karagöz A, Bezgin T, et al. Relationship between angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and retinal vein occlusion. *Thrombosis Journal*. 2014;12:17. doi: 10.1186/1477-9560-12-17
95. Imauchi Y, Jeunemaître X, Boussion M, et al. Relation Between Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Otosclerosis: A Genetic Association and In Vitro Study. *Otology & Neurotology*. 2008;29(3):295–301. doi: 10.1097/mao.0b013e318164d12c
96. Liktor B, Csomor P, Szász CS, et al. No Evidence for the Expression of Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Otosclerotic Stapes Footplates. *Otology & Neurotology*. 2013;34(5):808–815. doi: 10.1097/MAO.0b013e31827d8a80
97. Chandra S, Narang R, Sreenivas V, et al. Association of angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism and its increased expression in essential hypertension: a case-control study. *PLoS One*. 2014;9(7):e101502. doi: 10.1371/journal.pone.0101502
98. Agachan B, Isbir T, Yilmaz H, Akoglu E. Angiotensin converting enzyme I/D, angiotensinogen T174M-M235T and angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphisms in Turkish hypertensive patients. *Experimental & Molecular Medicine*. 2003;35(6):545–549. doi: 10.1038/emmm.2003.71
99. Dzida G, Sobstyl J, Puzniak A, et al. Polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor type 1 genes in essential hypertension in a Polish population. *Medical Science Monitor*. 2001;7(6):1236–1241.
100. Liu Y, Shan GL, Cui CY, et al. A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene and essential hypertension in Han, Tibetan and Yi populations. *Zhonghua yixue yichuanxue zazhi*. 2003;20(3):220–224.
101. Wu CK, Tsai CT, Chang YC, et al. Genetic polymorphisms of the angiotensin II type 1 receptor gene and diastolic heart failure. *Journal of Hypertension*. 2009;27(3):502–507. doi: 10.1097/hjh.0b013e32831fda3a
102. Zakrzewski-Jakubiak M, de Denus S, Dubé MP, et al. Ten renin-angiotensin system-related gene polymorphisms in maximally treated Canadian Caucasian patients with heart failure. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2008;65(5):742–751. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03091.x
103. Pavlova OS, Ogurtsova SE, Gorbati TV, et al. Polygenic associations of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms in essential arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2016;22(3):253–262 (In Russ.). doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-253-262
104. Dzielińska Z, Matek LA, Roszczyński M, Szperl M, Demkow M, Kądziała J, Prejbisz A, Zieliński A.T, Januszewicz A, Rużyłto W. Combined renin-angiotensin system gene polymorphisms and outcomes in coronary artery disease — a preliminary report. *Kardiologia Polska*. 2011;69(7):688–695.

ОБ АВТОРАХ

* **Левицкий Сергей Николаевич**, канд. биол. наук, доцент;
адрес: Российская Федерация, 163000, Архангельск,
пр-т Троицкий, д. 51;
ORCID: 0000-0003-2588-620X;
eLibrary SPIN: 9846-7867;
e-mail: sergeylevitski@yandex.ru

Бебякова Наталья Александровна, д-р биол. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-9346-1898;
eLibrary SPIN: 6326-5523;
e-mail: nbebyakova@mail.ru

Шабалина Ирина Алексеевна, канд. биол. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-9425-3882;
eLibrary SPIN: 8015-5230;
e-mail: ira_sha@mail.ru

Командресова Татьяна Михайловна, канд. биол. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-5317-7617;
eLibrary SPIN: 6792-8673;
e-mail: tatmyh005@mail.ru

Кудрявцев Александр Валерьевич, PhD;
ORCID: 0000-0001-8902-8947;
eLibrary SPIN: 9296-2930;
e-mail: ispha09@gmail.com

AUTHORS' INFO

Sergey N. Levitsky, Cand. Sci. (Biol.), associate professor;
address: 51 Troickij avenue, 163000 Arkhangelsk,
Russian Federation;
ORCID: 0000-0003-2588-620X;
eLibrary SPIN: 9846-7867;
e-mail: sergeylevitski@yandex.ru

Natalia A. Bebyakova, Dr. Sci. (Biol.), professor;
ORCID: 0000-0002-9346-1898;
eLibrary SPIN: 6326-5523;
e-mail: nbebyakova@mail.ru

Irina A. Shabalina, Cand. Sci. (Biol.), associate professor;
ORCID: 0000-0001-9425-3882;
eLibrary SPIN: 8015-5230;
e-mail: ira_sha@mail.ru

Tatyana M. Komandresova, Cand. Sci. (Biol.), associate professor;
ORCID: 0000-0001-5317-7617;
eLibrary SPIN: 6792-8673;
e-mail: tatmyh005@mail.ru

Alexander V. Kudryavtsev, PhD;
ORCID: 0000-0001-8902-8947;
eLibrary SPIN: 9296-2930;
e-mail: ispha09@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author:

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco568691>

Экспрессия генов клеточного цикла у внутриутробно облучённых жителей прибрежных сёл реки Течи

В.С. Никифоров^{1, 2}, Е.А. Блинова^{1, 2}, А.В. Аклеев^{1, 2}¹ Уральский научно-практический центр радиационной медицины, Челябинск, Российская Федерация;² Челябинский государственный университет, Челябинск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Внутриутробный период развития организма является наиболее чувствительным к действию ионизирующего излучения. Хотя эффекты пренатального облучения остаются малоизученными, предполагается, что антенатально облучённые организмы составляют группу риска в отношении развития отдалённых соматико-стохастических последствий облучения.

Цель исследования. Проанализировать экспрессию мРНК генов клеточного цикла (*TP53*, *MDM2*, *CDKN1A*, *ATM*) в отдалённые сроки у лиц, подвергшихся хроническому радиационному облучению на реке Течи во время внутриутробного развития.

Материал и методы. Исследование проводилось спустя более 60–70 лет после начала хронического облучения у 170 человек. Из них 54 человека подверглись воздействию во внутриутробном и постнатальном периодах развития, 80 человек подверглись хроническому облучению после рождения. Группа сравнения включала 36 человек, проживающих в сходных социально-экономических условиях, с накопленной дозой облучения красного костного мозга, не превышающей 70 мГр за весь период жизни.

Результаты. В отдалённые сроки у жителей прибрежных сёл реки Течи, облучённых в периоды антенатального и постнатального развития, наблюдается снижение относительного содержания мРНК гена *MDM2* и *CDKN1A* по сравнению с необлучёнными людьми и людьми, хроническое облучение которых происходило после рождения. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют об отсутствии зависимости изменения экспрессии мРНК исследуемых генов от величины накопленной поглощённой дозы внутриутробного и постнатального облучения красного костного мозга у обследуемых людей.

Заключение. Снижение транскрипционной активности генов *MDM2* и *CDKN1A* у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию во внутриутробном периоде, может оказывать роль в развитии отдалённых последствий облучения у человека.

Ключевые слова: экспрессия генов; хроническое облучение; *in utero*; постнатальное облучение; река Теча; малые дозы.

Как цитировать:

Никифоров В.С., Блинова Е.А., Аклеев А.В. Экспрессия генов клеточного цикла у внутриутробно облучённых жителей прибрежных сёл реки Течи // Экология человека. 2023. Т. 30. № 8. С. 589–599. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco568691>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco568691>

Expression of cell cycle genes among the residents of settlements along the Techa River exposed to ionizing radiation *in utero*

Vladislav S. Nikiforov^{1, 2}, Evgeniya A. Blinova^{1, 2}, Alexander V. Akleyev^{1, 2}

¹Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation;

²Chelyabinsk state University, Chelyabinsk, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: The period of intrauterine development is highly susceptible to the effects of ionizing radiation. While the consequences of radiation exposure during pregnancy are not yet fully understood, it is believed that individuals exposed to ionizing radiation in utero are at a greater risk of long-term health consequences.

AIM: To analyze the expression of mRNA of cell cycle genes (*TP53*, *MDM2*, *CDKN1A*, *ATM*) in individuals exposed during intrauterine development to chronic radiation exposure after the Techa River accident.

MATERIAL AND METHODS: The study was conducted over 60–70 years after the onset of chronic radiation exposure in a group of 170 individuals. Among them, 54 individuals were exposed to radiation during both prenatal and postnatal periods of development, while 80 individuals were exposed to chronic radiation after birth. The comparison group consisted of 36 individuals living in similar socio-economic conditions, with a lifetime cumulative dose of red bone marrow radiation not exceeding 70 mGy.

RESULTS: Individuals residing in coastal villages along the Techa River, who were exposed to radiation during both the prenatal and postnatal stages of development, experience a reduction in the relative mRNA content of the *MDM2* and *CDKN1A* genes compared to the control group and individuals who were exposed to chronic radiation after birth. The results of the correlation analysis indicate that there is no association between changes in mRNA expression of the studied genes and the accumulated absorbed dose of intrauterine and postnatal exposure of red bone marrow.

CONCLUSION: The reduced transcriptional activity of the *MDM2* and *CDKN1A* genes in individuals exposed to chronic radiation in utero may play a role in the development of long-term effects of radiation exposure in humans.

Keywords: gene expression; chronic radiation exposure; *in utero*; postnatal exposure; Techa River; low doses.

To cite this article:

Nikiforov VS, Blinova EA, Akleyev AV. Expression of cell cycle genes among the residents of settlements along the Techa River exposed to ionizing radiation in utero. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2023;30(8):589–599. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco568691>

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день эффекты внутриутробного (*in utero*) облучения остаются плохо изученными и противоречивыми.

Данные о потенциальном биологическом воздействии на организм после внутриутробного облучения, как правило, получены на животных и свидетельствуют о высокой радиочувствительности эмбриона к летальным эффектам облучения в предимплантационном периоде. Однако облучение беременных лабораторных мышей (BALB/c) в период органогенеза в дозах 10–13 мЗв в сутки в течение 10 дней не оказывало вредного воздействия на потомство [1].

Данные эпидемиологов указывают, что малые дозы диагностического облучения (до 10 мГр), полученные в период антенатального развития, приводят к увеличению частоты лейкемии в детском и взрослом возрасте [2]. Исследования японских учёных, проведённые на группе людей, подвергшихся внутриутробному облучению при атомной бомбардировке Хиросимы и Нагасаки, демонстрируют более высокую долю лиц с умственной отсталостью и снижением антропометрических показателей преимущественно за счёт роста и массы тела [3].

Сообщается, что воздействие ионизирующего излучения во внутриутробном периоде может влиять на развитие эмбриона и плода в зависимости от поглощённой дозы и гестационного возраста, в котором происходит облучение. Так, при исследовании последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), отмечается повышенная частота стабильных аберраций хромосомного типа у лиц, облучённых в первый гестационный период развития плода (0–8 недель) [4]. Напротив, частота лимфоцитов с микроядрами у лиц, проживавших в сёлах вдоль реки Течи и подвергшихся облучению *in utero* (средняя накопленная доза облучения клеток красного костного мозга (ККМ), полученная в период внутриутробного развития, составляла $30 \pm 0,5$ мГр), а затем и в постнатальный период (средняя доза облучения ККМ — 280 ± 5 мГр) была достоверно снижена по сравнению с людьми, не подвергавшимися аварийному облучению [5]. Кроме того, у данной категории лиц наблюдался дисбаланс в цитокиновом профиле, который выражался в снижении уровней IL-2, IL-10, CSF-GM в сыворотке крови [6].

К сожалению, исследований, посвящённых изучению генетических и эпигенетических эффектов внутриутробного облучения, на сегодняшний день крайне мало. Учитывая, что большинство эмбриональных клеток активно размножается, облучение на ранних стадиях развития может привести к значительному накоплению радиационно-индуцированных стабильных эпигенетических меток, способных оказывать влияние на экспрессию генов.

Предполагается, что эпигенетические изменения генома в ответ на внутриутробное облучение играют важную роль в развитии организма и его восприимчивости к заболеваниям [7]. Так, спустя два года после облучения

11-дневных эмбрионов мышей в дозе 100 мГр были обнаружены изменения в экспрессии генов митохондриального комплекса и генов теплового шока [8]. В частности, авторы отметили снижение уровня активной формы *MAP4K4*, участвующей в широком спектре физиологических процессов, включая пролиферацию и адгезию клеток, развитие сердечно-сосудистых заболеваний [9] и рака [10], тем самым впервые дали представление о молекулярных механизмах сердечной недостаточности у мышей, облучённых во время внутриутробного периода развития.

Облучение в антенатальный период в диапазоне малых доз (10, 20 и 40 сГр) служило причиной активации апоптоза нейронов на фоне увеличения экспрессии гена *TP53* в клетках развивающегося мозга крыс [11], что согласуется с результатами исследования [12], в котором продемонстрировано повышенное содержание мРНК протоонкогенов у внутриутробно облучённых крыс в неокортексе и гиппокампе в течение первых недель после рождения.

На основании вышесказанного можно предположить, что люди, облучённые в период антенатального развития, могут составлять группу риска в отношении развития отдалённых стохастических последствий облучения. Однако механизмы, в том числе эпигенетические, лежащие в основе долгосрочных эффектов облучения плода у человека, остаются малоизученными.

Цель исследования. Анализ экспрессии мРНК генов клеточного цикла (*TP53*, *MDM2*, *CDKN1A*, *ATM*) в отдалённые сроки у лиц, подвергшихся хроническому радиационному облучению на реке Тече во время внутриутробного развития.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа была проведена в отдалённые сроки (спустя более 60–70 лет) после начала хронического облучения у 170 человек. В исследовании участвовали три группы лиц:

- лица, подвергшиеся хроническому радиационному воздействию во внутриутробном и в постнатальном периодах развития;
- лица, подвергшиеся хроническому радиационному облучению только в период постнатального развития;
- группа сравнения — лица, проживающие в сходных социально-экономических условиях, с накопленной дозой облучения ККМ, не превышающей 70 мГр за весь период жизни. Данная категория лиц внутриутробному облучению не подвергалась.

Сравниваемые группы были сопоставимы по полу, этнической принадлежности и возрасту (старше 60 лет). Обследуемые группы хронически облучённых лиц имели равные по величине накопленные поглощённые постнатальные дозы облучения ККМ. Основные характеристики исследуемых групп представлены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп
Table 1. Characteristics of the studied groups

Характеристика групп Characteristics of groups		Группа сравнения Control group n=36	Облучённые <i>in utero</i> и постнатально In utero and postnatal exposure n=54	Облучённые только в постнатальном периоде Postnatal exposure n=80
Возраст на момент обследования, лет: M±SE (min–max) Age at the time of examination, years: M±SE (min–max)		74,3±0,7 (63,0–87,0)	65,5±0,3 (60,0–70,0)	73,8±0,6 (65,0–87,0)
Пол, n, % Sex, n, %	Мужчины Men	13 (36,1)	21 (38,9)	33 (41,2)
	Женщины Women	23 (63,9)	33 (61,1)	47 (58,8)
Этническая при- надлежность, n, % Ethnicity, n, %	Славяне Slavic	22 (61,2)	25 (46,3)	49 (61,2)
	Тюрки Turkic	14 (38,8)	29 (53,7)	31 (38,8)
Накопленная постнатальная доза облуче- ния ККМ, мГр: M±SE (min–max) Cumulative postnatal dose to RBM, mGy: M±SE (min–max)		23,2±2,7 (0,1–55,0)	506,2±51,4 (77,8–1721,8)	512,2±37,9 (80,8–1764,1)
Накопленная доза облучения ККМ в период внутриутробного развития, мГр: M±SE (min–max) Cumulative in utero dose to RBM, mGy: M±SE (min–max)		0	80,3±11,9 (0,01–357,9)	0

Примечание: ККМ — красный костный мозг.
Note: RBM — red bone marrow.

При формировании групп были использованы следующие критерии включения в исследование:

- облучённые лица из когорты реки Течи, проживавшие в одном из 41 села, расположенного на побережье реки Течи, в период с 01.01.1950 по 31.12.1960 гг.;
- наличие рассчитанной индивидуальной поглощённой накопленной дозы облучения ККМ, полученной в антенатальный и постнатальный периоды развития.

Критерии исключения:

- наличие у обследованных лиц онкологических, аутоиммунных, острых или хронических (период обострения) воспалительных заболеваний на период обследования;
- приём противоопухолевых препаратов, антибиотиков, стероидных гормонов из подкласса кортикостероидов в течение последних 6 месяцев до исследования.
- наличие контакта с генотоксичными агентами в процессе профессиональной деятельности.

Индивидуальные дозы, полученные членами когорты в период внутриутробного развития, а также ежегодные постнатальные дозы были оценены на основе дозиметрической системы реки Течи (TRDS) [13], в которую был включён специальный алгоритм для расчёта доз внутриутробного облучения.

Дозы, полученные в период внутриутробного развития, воздействовавшие на ККМ, были рассчитаны как сумма внутренних доз, накопленных в результате перехода радионуклидов из организма матери в организм плода, и внешних доз, накопленных в период пребывания матери на загрязнённой территории (около дома или вблизи реки). Для расчёта внутренних доз от ^{89,90}Sr использовалась биокинетическая модель перехода стронция из организма матери в плод и новая дозиметрическая модель беременной женщины [14, 15].

Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на проведение исследования, одобренное этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Уральский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства» (УНПЦ РМ ФМБА России).

Кровь для оценки относительного содержания мРНК генов *TP53*, *MDM2*, *CDKN1A*, *BAX* и *BCL-2* брали из локтевой вены в объёме 3 мл в стерильные вакуумные пробирки Tempus Blood RNA Collection Tubes (Thermo Scientific™, США). Выделение РНК осуществлялось колоночным методом при помощи коммерческого набора GeneJET Stabilized and Fresh Whole Blood RNA Kit (Thermo Scientific™, США). Количественные и качественные характеристики выделенных образцов общей РНК оценивали

Таблица 2. Характеристика использованных праймеров**Table 2.** Characteristics of the used primers

Ген Gene	Праймеры и зонды: длина (п.н.) Primers and probes: length (bp)	Температура, °C Temperature, °C	GC, % GC content, %	Размер ампликона, п.н. Amplicon size, bp	Ссылки на мишени из ресурса NCBI NCBI links
<i>TP53</i>	F: ex8–ex9 (20)	61,08	60,00	206	NM_001126112.2
	R: ex10–ex11 (20)	60,04	60,00		
	Probe: ex10 (20)	59,89	70,00		
<i>MDM2</i>	F: ex8 (19)	59,86	57,89	271	NM_002392.5
	R: ex10–ex11 (24)	59,12	41,67		
	Probe: ex10 (24)	58,61	54,17		
<i>CDKN1A</i>	F: ex3 (20)	59,31	55,00	140	NM_001291549.1
	R: ex3–ex4 (24)	59,61	45,83		
	Probe: ex3 (20)	59,98	65,00		
<i>ATM</i>	F: ex15–ex16 (22)	60,16	45,45	130	NM_000051.3
	R: ex16–ex17 (25)	58,61	36,00		
	Probe: ex16 (22)	57,43	50,00		
<i>COMT</i>	F: ex2–ex3 (19)	59,93	57,89	162	NM_007310.2
	R: ex3–ex4 (18)	59,64	61,11		
	Probe: ex3 (23)	59,97	70,00		

Примечание: GC — доля гуанина и цитозина среди всех остатков нуклеотидов рассматриваемой нуклеотидной последовательности; NCBI — Национальный центр биотехнологической информации (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Note: GC content — the proportion of guanine and cytosine among all nucleotide elements of the studied nucleotide sequence; NCBI — The National Center for Biotechnology Information (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)

при помощи спектрофотометра NanoDrop 2000C (Thermo Scientific™, США). Чистоту препарата определяли по значениям поглощения на длинах волн, равных 260 и 280 нм (A260/280). Реакция обратной транскрипции проводилась отдельным этапом с использованием коммерческого набора реактивов MMLV RT kit («Евроген», Россия). Относительное количественное содержание мРНК определяли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием амплификатора CFX96 Touch (Bio-Rad, США). Олигонуклеотидная последовательность праймеров и зондов были разработаны коммерческой компанией ООО «Тест-Ген» (табл. 2).

Реакцию проводили в следующем временном режиме: предварительная денатурация при температуре 95 °C в течение 5 мин, циклическая денатурация при 95 °C в течение 20 с, отжиг праймеров и элонгация при 65 °C в течение 60 с. Для каждого образца реакцию проводили в трёх повторях.

Относительную продукцию генов рассчитывали по методу $2^{-\Delta\Delta Ct}$ [16]. В качестве эндогенного контроля был использован ген «домашнего хозяйства» *COMT*. Расчет проводился с помощью программного обеспечения прибора Real-Time CFX96 — Bio-Rad CFX Manager (Bio-Rad, США).

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программных комплексов SPSS Statistics 17.0 и Graph Pad Prism 8.4.3. Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение выборок данных проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни, поскольку распределение большинства значений не соответствовало закону нормального распределения. Корреляционный анализ с целью оценки влияния внутриутробной и постнатальной доз облучения ККМ на количественные показатели относительного содержания мРНК исследуемых генов проводили путём расчёта коэффициентов ранговой корреляции (R) по Спирмену. Для всех критериев и тестов различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из рис. 1, *a*, *b*, в отдаленные сроки у лиц, облучённых *in utero* и в постнатальном периоде, не было отмечено изменений в экспрессии генов *TP53* и *ATM*.

При сравнении транскрипционной активности генов в обследуемых группах были зафиксированы достоверные

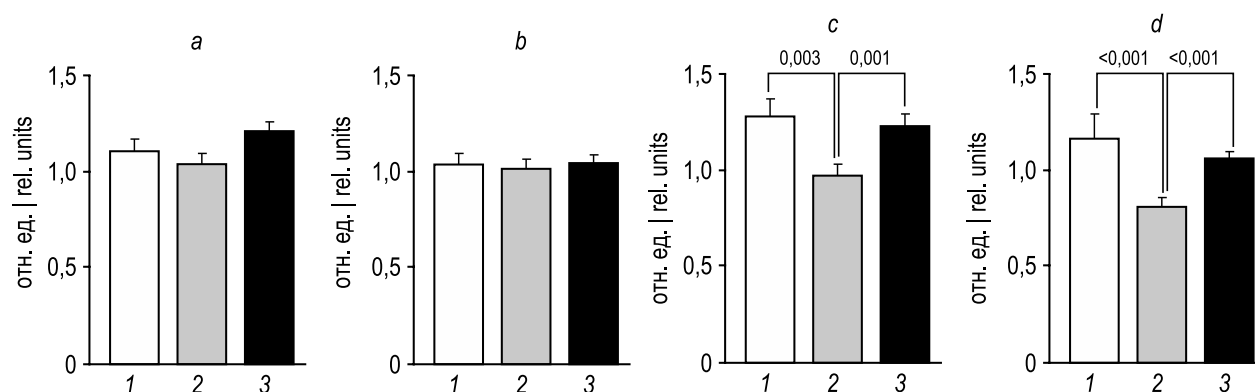


Рис. 1. Относительное содержание мРНК генов в отдалённые сроки у лиц, подвергшихся хроническому радиационному облучению в разные периоды онтогенеза; между группами представлено p -значение для U -критерия Манни–Уитни: *a* — *TP53*; *b* — *ATM*; *c* — *MDM2*; *d* — *CDKN1A*.

1 — группа сравнения; 2 — облучённые *in utero* и в постнатальном периоде; 3 — облучённые только в постнатальном периоде.

Fig. 1. Relative mRNA level in individuals chronically exposed to radiation in different periods of ontogenesis; P-values were calculated using Mann–Whitney U-test: *a* — *TP53*; *b* — *ATM*; *c* — *MDM2*; *d* — *CDKN1A*.

1 — control group; 2 — *in utero* and postnatal exposed; 3 — only postnatal exposed.

изменения со стороны экспрессии генов *MDM2* и *CDKN1A*. Показано, что у облучённых внутриутробно людей в отдалённые сроки снижено относительное содержание мРНК гена *MDM2* (рис. 1, *c*). Статистически значимые различия были получены при сопоставлении как с группой сравнения ($p=0,003$), так и с группой лиц, облучённых только в постнатальный период.

Аналогичная картина прослеживается при анализе экспрессии гена *CDKN1A* (рис. 1, *d*). При оценке различий

между исследуемыми группами отмечается статистически значимое снижение экспрессии этого гена у лиц, подвергшихся хроническому облучению *in utero*. Уровни статистической значимости как с группой сравнения, так и с группой лиц, хроническое облучение у которых началось после рождения, составляли $<0,001$ в каждом из случаев.

Поскольку люди внутри обследуемых групп были распределены неравномерно относительно этнического

Таблица 3. Сравнение экспрессии мРНК генов в группах обследованных лиц у славян и тюрков, Me(Q1–Q3)

Table 3. Comparison of mRNA gene expression in groups of examined individuals among the participants of Slavic and Turkic ethnicity, Me(Q1–Q3)

Группы исследования Study groups	Этническая принадлежность Ethnicity	<i>TP53</i>	<i>MDM2</i>	<i>ATM</i>	<i>CDKN1A</i>
		Me (Q1–Q3)			
Группа сравнения Control group	Славяне Slavic <i>n</i> =22	1,07 (0,83–1,28)	1,37 (0,88–1,72)	1,00 (0,78–1,17)	1,08 (0,98–1,27)
	Тюрки Turkic <i>n</i> =14	1,29 (0,83–1,57)	1,21 (0,99–1,44)	0,99 (0,78–1,29)	1,00 (0,74–1,31)
Облучённые <i>in utero</i> и постнатально In utero and postnatal exposure	Славяне Slavic <i>n</i> =25	1,19 (0,98–1,30)	0,89* (0,83–1,25)	0,93 (0,84–1,18)	0,81* (0,72–1,13)
	Тюрки Turkic <i>n</i> =29	1,03 (0,75–1,16)	0,88** (0,62–1,15)	1,00 (0,92–1,13)	0,82** (0,60–1,00)
Облучённые только постнатально Postnatal exposure	Славяне Slavic <i>n</i> =49	1,19 (0,86–1,43)	1,20 (0,87–1,46)	1,00 (0,90–1,24)	1,15 (1,00–1,30)
	Тюрки Turkic <i>n</i> =31	1,13 (0,72–1,44)	1,21 (0,89–1,58)	1,04 (0,90–1,17)	1,07 (0,82–1,24)

Примечание: * статистически значимое различие показателей между группами славян, облучённых *in utero* и постнатально, и славян, облучённых только в постнатальный период, а также славян из группы сравнения; ** статистически значимое различие показателей между группами тюрков, облучённых *in utero* и постнатально, и тюрков, облучённых только в постнатальный период, а также тюрков из группы сравнения.

Note: *Statistically significant difference with the group of the Slavs exposed only postnatally, and the Slavs from the control group;

** statistically significant difference with the group of the Turkic people exposed only postnatally and the Turkic people from the control group.

Таблица 4. Частота отклонений от референтных значений (95% ДИ) относительного содержания мРНК генов *MDM2*, *CDKN1A* в обследованных группах

Table 4. Frequency of deviations from the reference values (95% CI) of the relative mRNA content of *MDM2*, *CDKN1A* genes in the examined groups

Ген Gene	Частота отклонений от референтных значений, абс., (%) Frequency of deviations from reference values, abs., (%)						Референтные значения Reference values
	Группа сравнения Control group		Облучённые <i>in utero</i> и в постнатальный период <i>In utero</i> and postnatal exposure		Облучённые только в постнатальный период Postnatal exposure		
	<2,5%	>97,5%	<2,5%	>97,5%	<2,5%	>97,5%	
<i>MDM2</i>	1 (2,8)	1 (2,8)	4 (7,4)	0 (0)	3 (3,7)	1 (1,2)	0,45–2,55
<i>CDKN1A</i>	1 (2,8)	1 (2,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,32–2,56

Таблица 5. Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (R) между относительным содержанием мРНК исследуемых генов и величинами накопленных постнатальных и внутриутробных доз облучения красного костного мозга

Table 5. Spearman's rank correlation coefficients (R) for the associations between the relative mRNA content of the studied genes and the accumulated postnatal and in utero doses to red bone marrow

Относительное содержания мРНК генов, отн. ед. Relative mRNA content of the genes, r.u.	Накопленная постнатальная доза облучения ККМ, мГр Cumulative postnatal dose to RBM, mGy	Накопленная доза облучения ККМ, полученная в период внутриутробного развития, мГр Cumulative in utero dose to RBM, mGy
<i>TP53</i>	–0,06 (0,46)	–0,16 (0,23)
<i>ATM</i>	0,03 (0,70)	–0,02 (0,86)
<i>MDM2</i>	–0,14 (0,06)	–0,07 (0,59)
<i>CDKN1A</i>	–0,11 (0,14)	0,08 (0,56)

Примечание: ККМ — красный костный мозг.

Note: RBM — red bone marrow.

состава (в группе облучённых *in utero* и постнатально преобладали лица тюркского происхождения, в то время как в группе сравнения и в группе лиц, облучённых только постнатально, численно превышали лица славянского происхождения), был проведён сравнительный анализ экспрессии генов в каждой группе среди славян и тюрков. Результаты анализа представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, независимо от этнической принадлежности в группе людей, облучённых *in utero* и в постнатальный период, наблюдается статистически значимое снижение транскрипционной активности генов *MDM2* и *CDKN1A*.

На следующем этапе работы было важно оценить долю хронически облучённых лиц *in utero*, имеющих выраженное снижение экспрессии мРНК генов *MDM2* и *CDKN1A*. Для этого в группе сравнения были получены референтные показатели относительного содержания мРНК вышеуказанных генов, входящих в пределы 95% ДИ. После чего был проведен сравнительный анализ частот исследуемых показателей, выходящих за границы 95% ДИ.

Результаты анализа представлены в табл. 4, где видно, что вариабельность индивидуальных значений относительного содержания мРНК генов *MDM2* и *CDKN1A* в анализируемых группах была сопоставима.

В табл. 5. представлены результаты корреляционного анализа, который демонстрирует отсутствие зависимости изменения экспрессии генов от величины накопленной дозы облучения ККМ, полученной людьми в периоды антенатального и постнатального развития.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение паттерна экспрессии генов, участвующих в важных клеточных событиях, в том числе в контроле клеточного цикла, в отдалённые сроки после облучения можно рассматривать как потенциальную причину накопления цитогенетических аномалий, а также развития ряда соматико-стохастических эффектов (прежде всего злокачественных новообразований) у людей, облучённых внутриутробно, что определяет актуальность исследования.

В рамках работы, посвящённой изучению транскрипционной активности генов клеточного цикла в отдалённые сроки у людей, подвергшихся хроническому радиационному воздействию на реке Тече в антенатальном и постнатальном периодах развития, нами было отмечено изменение экспрессии генов *MDM2* и *CDKN1A*.

У лиц, подвергшихся хроническому облучению в период внутриутробного развития, наблюдается

статистически значимый низкий уровень экспрессии мРНК гена *MDM2*.

Ген *MDM2* представляет собой онкоген, основная функция которого реализуется через взаимодействие с белком p53. Согласно экспериментальным данным, гиперэкспрессия *MDM2* представляет собой механизм блокирования активности p53, который широко распространён в опухолевых клетках [17]. Так, крайне высокие уровни *MDM2* могут снижать ответ на лучевую терапию путём снижения восприимчивости к p53-опосредованному апоптозу, что делает этот белок одним из маркеров агрессивного течения рака молочной железы, лёгких, желудка и пищевода [18].

Следует отметить, что в рамках настоящей работы обследование проходили относительно здоровые люди, не имеющие в анамнезе онкологических, хронических и воспалительных заболеваний, таким образом, можно предположить, что сниженная экспрессия *MDM2* в отдалённые сроки у обследуемых людей может носить протекторный эффект. Поскольку *MDM2* выступает в качестве негативного регулятора активности белка p53, то, вероятно, пониженная транскрипция гена *MDM2* может оказывать влияние на создание ауторегуляторной обратной связи, позволяющей поддерживать крайне низкую концентрацию p53 в отсутствие стресса. Однако более весомые доказательства этого механизма будут получены после исследования концентрации белка p53 в отдалённые сроки у хронически облучённых людей, что определяет перспективу дальнейших исследований.

Наравне с пониженными значениями экспрессии гена *MDM2* нами было зафиксировано снижение экспрессии гена *CDKN1A* в отдалённые сроки у внутриутробно облучённых людей.

Белок p21, кодируемый геном *CDKN1A*, играет важную роль в клеточном ответе на повреждение ДНК. В ответ на стрессовое воздействие данный белок начинает активно взаимодействовать с рядом транскрипционных факторов, в том числе с p53, опосредуя остановку клеточного цикла в фазе G1. Дополнительно p21 может связываться с ядерным антигеном пролиферирующих клеток и вспомогательным фактором ДНК-полимеразы, тем самым играть регулируемую роль в репликации ДНК в S-фазе и последующей репарации повреждений ДНК [19].

Недавние исследования показывают, что снижение экспрессии гена *CDKN1A* (p21) в клетке приводит к избыточной дублированности центриолей, опосредуя развитие аберрантного числа centrosом, что характерно для клеток со злокачественным фенотипом [20]. Кроме того, крайне низкий уровень p21 может служить источником длительных митозов и возникновения дефектов в продвижении по клеточному циклу [21]. Поскольку у жителей прибрежных сёл реки Течи спустя 60 лет после начала хронического облучения выявлено статистически значимое увеличение частоты лимфоцитов периферической крови (ЛПК) с блоком клеточного цикла по сравнению с показателями

необлучённых людей [22], вполне вероятно, что пониженная экспрессия гена *CDKN1A* может вносить определённый вклад в задержку клеточного цикла ЛПК в отдалённые сроки у облучённых *in utero* лиц.

Однозначно ответить на вопрос, почему в группе облучённых людей *in utero* и в постнатальный период происходит снижение экспрессии мРНК гена *CDKN1A* на сегодняшний день не представляется возможным. Прежде всего это связано с тем, что в условиях низкоинтенсивного хронического радиационного воздействия процессы повреждения и репарации молекулярных и клеточных структур протекают во времени параллельно, следовательно, механизмы изменения экспрессии генов имеют более сложную природу, чем при остром облучении. Вполне возможно, что негативная регуляция экспрессии гена *CDKN1A* происходит не напрямую. Так, показано, что некоторые транскрипционные факторы способны подавлять экспрессию определённых генов, в том числе генов циклин-зависимых киназ, в случае активации апоптотической программы гибели клеток [23]. Кроме того, на транскрипционную активность генов могут оказывать влияние эпигенетические модификации (метилирование промоторных регионов, экспрессия регуляторных микроРНК) [24] и генетические особенности – наличие полиморфизма в промоторных участках, регионах связывания с транскрипционными факторами, а также регуляторных участках (энхансерах и сайленсерах) [25]. Поскольку данные факторы в настоящей работе не учитывались, это можно отнести к ограничениям работы.

Однако полученные результаты в ходе частотного анализа позволили прийти к заключению, что снижение экспрессии генов *MDM2* и *CDKN1A* у внутриутробно облучённых людей обусловлено умеренным изменением транскрипционной активности генов у данной категории лиц, а не у отдельных индивидуумов. Отсутствие влияния дозы облучения на изменения в профиле экспрессии генов, свидетельствует о сложных причинно-следственных связях выявленных изменений у лиц, подвергшихся облучению в антенатальном и раннем постнатальном периодах развития, что требует дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование показало, что изменения в количественном содержании мРНК генов в условиях комбинированного внешнего γ - и внутреннего облучения (преимущественно ^{90}Sr) сохраняются длительное время. Наиболее выраженные изменения в экспрессии исследуемых генов отмечались у лиц, подвергшихся облучению в антенатальном и раннем постнатальном периодах развития, что может быть связано с эпигенетической регуляцией, однако этот вопрос требует проведения дополнительных исследований. К сожалению, механизм длительного сохранения изменения паттерна экспрессии генов у жителей прибрежных сёл реки Течи не изучен.

Поскольку в данной работе речь идёт о генах клеточного цикла, в частности *MDM2*, выступающего в качестве онкогена, и *CDKN1A*, снижение экспрессии которого говорит об утрате контроля клеточного цикла, что характерно для онкогенеза, можно предположить, что изменения в экспрессии гомеостатических генов могут приводить к нестабильности генома у жителей прибрежных сёл реки Течи и являться причиной повышения радиогенного риска развития отдалённых соматико-стохастических эффектов облучения у данной категории людей, прежде всего злокачественных новообразований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. 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). В.С. Никифоров — выполнение лабораторных методов исследования, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и подготовка окончательного варианта статьи; Е.А. Блинова — планирование исследования, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, редакция текста статьи; А.В. Аклеев — курирование, планирование исследования, редакция текста статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального медико-биологического агентства России в ходе проведения прикладной научно-исследовательской работы «Модернизация высокотехнологичных методов, направленных на выявление медицинских последствий радиационных воздействий на персонал ПО «Маяк» и население Уральского региона» в рамках Федеральной целевой программы

«Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 годы и на период до 2030 года».

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

Этический комитет. Все участники исследования до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия, утвержденную в составе протокола исследования этическим комитетом.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. 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). V.S. Nikiforov — performing laboratory research methods, literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and preparing the final version of the article; E.A. Blinova — research planning, literature review, collection and analysis of literary sources, editorial text of the article; A.V. Akleyev — supervision, research planning, editing the text of the article.

Funding source. The study was carried out with the financial support of the Federal Medical and Biological Agency of Russia as a part of the research “Modernization of high-tech methods aimed at identifying the medical consequences of radiation effects on the personnel of the Mayak and the population of the Ural region” within the framework of the Federal Program “Ensuring nuclear and Radiation Safety in 2016–2020 and for the period up to 2030”.

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

Ethics approval. Written informed consent was obtained from all the study participants before the study according to the study protocol approved by the local ethic committee.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Howell E.K., Gaschak S.P., Griffith K.D., Rodgers B.E. Radioadaptive response following in utero low-dose irradiation // *Radiation Research*. 2013. Vol. 179, N 1. P. 29–37. doi: 10.1667/RR3029.1
2. Doll R., Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation // *The British Journal of Radiology*. 1997. Vol. 70. P. 130–139. doi: 10.1259/bjr.70.830.9135438
3. Miller R.W. Effects of prenatal exposure to ionizing radiation // *Health physics*. 1990. Vol. 59, N 1. P. 57–61. doi: 10.1097/00004032-199007000-00006
4. Михайлова Г.Ф. Сравнительный анализ нестабильных и стабильных хромосомных aberrаций в группах лиц, облучившихся внутриутробно во время аварии на ЧАЭС в различные периоды пренатального развития // *Радиация и риск. Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра*. 2006. Т. 15, № 3–4. С. 157–163.
5. Ахмадуллина, Ю.Р., Возилова А.В., Аклеев А.В. Исследование повреждений ДНК лимфоцитов периферической крови методом микроядерного теста у жителей прибрежных сел реки Течи, подвергшихся хроническому облучению внутриутробно и постнатально // *Генетика*. 2020. Т. 56, № 4. С. 463–470. doi: 10.31857/S0016675820040025
6. Козинцева Е.А., Аклеев А.А., Блинова Е.А., Аклеев А.В. Цитокиновый профиль людей, хронически облученных in utero и постнатально, в отдаленные сроки // *Российский иммунологический журнал*. 2021. Т. 24, № 2. С. 275–282. doi: 10.46235/1028-7221-1005-CPI
7. Bateson P., Barker D., Clutton-Brock T., et al. Developmental plasticity and human health // *Nature*. 2004. Vol. 430, N 6998. P. 419–421. doi: 10.1038/nature02725
8. Bakshi M.V., Azimzadeh O., Merl-Pham J., et al. In-Utero Low-Dose Irradiation Leads to Persistent Alterations in the Mouse Heart Proteome // *PLOS One*. 2016. Vol. 11, N 6. P. e0156952. doi: 10.1371/journal.pone.0156952
9. Virbasius J.V., Czech M.P. Map4k4 Signaling Nodes in Metabolic and Cardiovascular Diseases // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2016. Vol. 27, N 7. P. 484–492. doi: 10.1016/j.tem.2016.04.006
10. Gao X., Gao C., Liu G., Hu J. MAP4K4: an emerging therapeutic target in cancer // *Cell & Bioscience*. 2016. Vol. 6. P. 6. doi: 10.1186/s13578-016-0121-7
11. Bolaris S., Bozas E., Benekou A., et al. In utero radiation-induced apoptosis and p53 gene expression in the developing rat brain //

- International Journal of Radiation Biology. 2001. Vol. 77, N 1. P. 71–81. doi: 10.1080/095530001453131
12. Ferrer I., Olive M., Blanco R., et al. Selective c-Jun overexpression is associated with ionizing radiation-induced apoptosis in the developing cerebellum of the rat // Brain research. Molecular brain research. 1996. Vol. 38, N 1. P. 91–100. doi: 10.1016/0169-328x(95)00334-o
 13. Degteva M.O., Napier B.A., Tolstykh E.I., et al. Individual Dose Distribution in Cohort of People Exposed as a Result of Radioactive Contamination of the Techa River // Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. Vol. 64, N 3. P. 46–53. doi:10.12737/article_5cf2364cb49523.98590475
 14. Shagina N.B., Fell T.P., Tolstykh E.I., et al. Strontium biokinetic model for the pregnant woman and fetus: application to Techa River studies // Journal of Radiological Protection. 2015, Vol. 35, N 3. P. 659–676. doi: 10.1088/0952-4746/35/3/659
 15. Maynard M.R., Shagina N.B., Tolstykh E.I., et al. Fetal organ dosimetry for the Techa River and Ozyorsk offspring cohorts, part 1: Urals-based series of fetal computational phantoms // Radiation and Environmental Biophysics. 2015. Vol. 54, N 1. P. 37–46. doi: 10.1007/s00411-014-0571-4
 16. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method // Methods. 2001, Vol. 25, N 4. P. 402–408. doi: 10.1006/meth.2001.1262
 17. Zhao Y., Yu H., Hu W. The regulation of MDM2 oncogene and its impact on human cancers // Acta Biochimica et Biophysica Sinica. 2014. Vol. 46, N 3. P. 180–189. doi: 10.1093/abbs/gmt147
 18. Zhang R., Wang H. MDM2 oncogene as a novel target for human cancer therapy // Current Pharmaceutical Design. 2000. Vol. 6, N 4. P. 393–416. doi: 10.2174/1381612003400911
 19. Cazzalini O., Scovassi A.I., Savio M., et al. Multiple roles of the cell cycle inhibitor p21(CDKN1A) in the DNA damage response // Mutation Research. 2010. Vol. 704, N 1–3. P. 12–20. doi: 10.1016/j.mrrev.2010.01.009
 20. Fisk H.A., Thomas J.L., Nguyen T.B. Breaking Bad: Uncoupling of Modularity in Centriole Biogenesis and the Generation of Excess Centrioles in Cancer // Results and Problems in Cell Differentiation. 2019. Vol. 67. P. 391–411. doi: 10.1007/978-3-030-23173-6_17
 21. Kreis N.N., Friemel A., Zimmer B., et al. Mitotic p21Cip1/CDKN1A is regulated by cyclin-dependent kinase 1 phosphorylation // Oncotarget. 2016. Vol. 7, N 31. P. 50215–50228. doi: 10.18632/oncotarget.10330
 22. Маркина Т.Н., Аклеев А.В., Веремева Г.А. Проллиферативная активность и клеточный цикл лимфоцитов периферической крови (ЛПК) человека в отдалённые сроки после хронического радиационного воздействия // Радиация и риск. Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра. 2011. Т. 20, № 1. С. 50–58.
 23. Besson A., Dowdy S.F., Roberts J.M. CDK inhibitors: cell cycle regulators and beyond // Developmental Cell. 2008. Vol. 14, N 2. P. 159–169. doi: 10.1016/j.devcel.2008.01.013
 24. Spainhour J.C., Lim H.S., Yi S.V., Qiu P. Correlation Patterns Between DNA Methylation and Gene Expression in The Cancer Genome Atlas // Cancer Informatics. 2019. Vol. 18. P. 1176935119828776. doi: 10.1177/1176935119828776
 25. Игнатъева Е.В., Матросова Е.А. Геномная изменчивость в регуляторных районах генов, ассоциированная с заболеваниями человека: механизмы влияния на транскрипцию генов и полногеномные информационные ресурсы, обеспечивающие исследование этих механизмов // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2021. Т. 25, № 1. С. 18–29. doi:10.18699/VJ21.003

REFERENCES

1. Howell EK, Gaschak SP, Griffith KD, Rodgers BE. Radioadaptive response following in utero low-dose irradiation. *Radiation Research*. 2013;179(1):29–37. doi: 10.1667/RR3029.1
2. Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *The British Journal of Radiology*. 1997;70:130–139. doi: 10.1259/bjr.70.830.9135438
3. Miller RW. Effects of prenatal exposure to ionizing radiation. *Health Physics*. 1990;59(1): 57–61. doi: 10.1097/00004032-199007000-00006
4. Mikhailova GF. The comparative analysis of unstable and stable chromosomal aberrations in persons exposed in utero in the course of different prenatal periods as a result of Chernobyl Accident. *Radiation & Risk. Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Registry*. 2006;15(3–4):157–163.
5. Akhmadullina YuR, Vozilova AV, Akleyev AV. Study of The DNA Damage in Peripheral Blood Lymphocytes Using Micronucleus Test in Residents of The Techa Riverside Villages Who Were Chronically Exposed in Utero and Postnatally. *Russian Journal of Genetics*. 2020;56(4):481–487. doi: 10.1134/S102279542004002X
6. Kodintseva EA, Akleyev AA, Blinova EA, Akleyev AV. Cytokine Profile in The Subjects After Long-Term in Utero and Postnatal Exposure to Chronic Irradiation. *Russian Journal of Immunology / Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal*. 2021;24(2):275–282. doi: 10.46235/1028-7221-1005-CPI
7. Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, et al. Developmental plasticity and human health. *Nature*. 2004;430(6998):419–421. doi: 10.1038/nature02725
8. Bakshi MV, Azimzadeh O, Merl-Pham J, et al. In-Utero Low-Dose Irradiation Leads to Persistent Alterations in the Mouse Heart Proteome. *PLOS One*. 2016;11(6):e0156952. doi: 10.1371/journal.pone.0156952
9. Virbasius JV, Czech MP. Map4k4 Signaling Nodes in Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2016;27(7):484–492. doi: 10.1016/j.tem.2016.04.006
10. Gao X, Gao C, Liu G, Hu J. MAP4K4: an emerging therapeutic target in cancer. *Cell & Bioscience*. 2016;6:56. doi: 10.1186/s13578-016-0121-7
11. Bolaris S, Bozas E, Benekou A, et al. In utero radiation-induced apoptosis and p53 gene expression in the developing rat brain. *International Journal of Radiation Biology*. 2001;77(1):71–81. doi: 10.1080/095530001453131
12. Ferrer I, Olive M, Blanco R, et al. Selective c-Jun overexpression is associated with ionizing radiation-induced apoptosis in the

- developing cerebellum of the rat. *Brain research. Molecular brain research*. 1996;38(1):91–100.
doi: 10.1016/0169-328x(95)00334-o
13. Degteva MO, Napier BA, Tolstykh EI, et al. Individual Dose Distribution in Cohort of People Exposed as a Result of Radioactive Contamination of the Techa River. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(3):46–53.
doi: 10.12737/article_5cf2364cb49523.98590475
14. Shagina NB, Fell TP, Tolstykh EI, et al. Strontium biokinetic model for the pregnant woman and fetus: application to Techa River studies. *Journal of Radiological Protection*. 2015;35(3):659–676.
doi: 10.1088/0952-4746/35/3/659
15. Maynard MR, Shagina NB, Tolstykh EI, et al. Fetal organ dosimetry for the Techa River and Ozyorsk offspring cohorts, part 1: Urals-based series of fetal computational phantoms. *Radiation and Environmental Biophysics*. 2015;54(1):37–46.
doi: 10.1007/s00411-014-0571-4
16. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods*. 2001;25(4):402–408.
doi: 10.1006/meth.2001.1262
17. Zhao Y, Yu H, Hu W. The regulation of MDM2 oncogene and its impact on human cancers. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. 2014;46(3):180–189.
doi: 10.1093/abbs/gmt147
18. Zhang R, Wang H. MDM2 oncogene as a novel target for human cancer therapy. *Current Pharmaceutical Design*. 2000;6(4):393–416. doi: 10.2174/1381612003400911
19. Cazzalini O, Scovassi AI, Savio M, et al. Multiple roles of the cell cycle inhibitor p21(CDKN1A) in the DNA damage response. *Mutation Research*. 2010;704(1–3):12–20.
doi: 10.1016/j.mrrev.2010.01.009
20. Fisk HA, Thomas JL, Nguyen TB. Breaking Bad: Uncoupling of Modularity in Centriole Biogenesis and the Generation of Excess Centrioles in Cancer. *Results and Problems in Cell Differentiation*. 2019;67:391–411. doi: 10.1007/978-3-030-23173-6_17
21. Kreis NN, Friemel A, Zimmer B, et al. Mitotic p21Cip1/CDKN1A is regulated by cyclin-dependent kinase 1 phosphorylation. *Oncotarget*. 2016;7(31):50215–50228.
doi: 10.18632/oncotarget.10330
22. Markina TN, Akleyev AV, Veremeyeva GA. Proliferative activity and cell cycle of peripheral blood lymphocytes (pbl) at late time after chronic radiation exposure in man. *Radiation & Risk. Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Registry*. 2011;20(1):50–58.
23. Besson A, Dowdy SF, Roberts JM. CDK inhibitors: cell cycle regulators and beyond. *Developmental Cell*. 2008;14(2):159–169.
doi: 10.1016/j.devcel.2008.01.013
24. Spainhour JC, Lim HS, Yi SV, Qiu P. Correlation Patterns Between DNA Methylation and Gene Expression in The Cancer Genome Atlas. *Cancer Informatics*. 2019;18:1176935119828776.
doi: 10.1177/1176935119828776
25. Ignatieva EV, Matrosova EA. Disease-associated genetic variants in the regulatory regions of human genes: mechanisms of action on transcription and genomic resources for dissecting these mechanisms. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2021;25(1):18–29. doi:10.18699/VJ21.003

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

* **Никифоров Владислав Сергеевич**, канд. биол. наук, научный сотрудник, доцент;
адрес: Российская Федерация, 454141, Челябинск, ул. Воровского, д. 68, корп. А;
ORCID: 0000-0002-6685-1823;
eLibrary SPIN: 1073-1507;
e-mail: nikiforovx@mail.ru

Блинова Евгения Андреевна, канд. биол. наук, доцент
ORCID: 0000-0002-2567-7945;
eLibrary SPIN: 8964-2316;
e-mail: blinova@urcrm.ru

Аклеев Александр Васильевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-2583-5808;
eLibrary SPIN: 3419-6671;
e-mail: akleyev@urcrm.ru

AUTHORS' INFO

Vladislav S. Nikiforov, Cand. Sci. (Biol.) research associate, associate professor;
address: 68A, Vorovsky street, 454141, Chelyabinsk, Russian Federation;
ORCID: 0000-0002-6685-1823;
eLibrary SPIN: 1073-1507;
e-mail: nikiforovx@mail.ru

Evgeniya A. Blinova, Cand. Sci. (Biol.), associate professor;
ORCID: 0000-0002-2567-7945;
eLibrary SPIN: 8964-2316;
e-mail: blinova@urcrm.ru

Alexander V. Akleyev, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: 0000-0003-2583-5808;
eLibrary SPIN: 3419-6671;
e-mail: akleyev@urcrm.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco568123>

Особенности биоэлектрической активности головного мозга студентов-мужчин 18–22 лет с интернет-зависимостью

С.Н. Толстогузов¹, Т.А. Фишер²¹ Тюменский государственный университет, Тюмень, Российская Федерация;² Тюменское высшее военно-инженерное командное училище им. маршала инженерных войск А.И. Прошлякова, Тюмень, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Чрезмерное использование сети Интернет с целью развлечений или бесцельного времяпрепровождения часто приводит к возникновению интернет-зависимости.

Цель. Изучение особенностей биоэлектрической активности мозга у молодых людей (студентов в возрасте 18–22 лет) с интернет-зависимостью с использованием данных спектрального анализа электроэнцефалограммы (ЭЭГ) по показателям полной мощности спектра и индексов ритма.

Материал и методы. В исследовании принял участие 61 доброволец — студенты 1–2 курсов очной формы обучения (юноши, возраст $19,63 \pm 1,27$ лет) Тюменского государственного университета (ТюмГУ), жители г. Тюмени и Тюменской области. По методике Чена (CIAS) выборка разделена на интернет-зависимых и контрольную группу. Фоновую ЭЭГ регистрировали в 16 стандартных отведениях. Проведен спектральный анализ ЭЭГ по показателям полной мощности спектра, мощности спектра в альфа-диапазоне (мкВ²), индекса ритма. Межгрупповые различия изучали с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Результаты. У интернет-зависимых студентов преобладал (86% случаев) I тип ЭЭГ с организованной во времени и пространстве структурой альфа-ритма, модулированного в выраженные веретена, а также (14% случаев) был представлен II тип энцефалограммы, отличающийся гиперсинхронной альфа-активностью, слабо модулированный или совсем не модулированный в веретена с высокими значениями индекса ритма. В контрольной группе молодых людей встречались три типа нормальной организации ЭЭГ. Организованный I тип составил 69%, гиперсинхронный II тип — 8%, тогда как десинхронный III тип с низкой представленностью альфа-компоненты и заменой её на тета- и бета₁-ритмики был отмечен у 23% испытуемых контрольной группы. По показателю полной мощности спектра в основных частотных диапазонах (0,5–35 Гц) более высокие значения были зафиксированы в группе интернет-зависимых испытуемых в сравнении с контролем в левом переднелобном F_p1 ($U=210$; $Z=2,04$; $p=0,049$), правом теменном P_4 ($U=215$; $Z=2,07$; $p=0,049$), правом и левом затылочных O_1 ($U=180$; $Z=2,76$; $p=0,006$), O_2 ($U=187$; $Z=2,64$; $p=0,008$), левом височном T_3 ($U=230$; $Z=1,92$; $p=0,050$) и левом задневисочном T_5 ($U=201$; $Z=2,41$; $p=0,015$) отведениях.

Заключение. Паттерны биоэлектрической активности мозга интернет-зависимых молодых людей, полученные в нашем исследовании, вероятно отражают определённую (развитую) стадию аддиктивного процесса, при котором не отмечаются выраженные негативные ЭЭГ-проявления интернет-зависимости на фоне сформированных у аддиктов адаптационных механизмов к такому образу жизнедеятельности.

Ключевые слова: электроэнцефалография; интернет-зависимость; спектральный анализ ЭЭГ.

Как цитировать:

Толстогузов С.Н., Фишер Т.А. Особенности биоэлектрической активности головного мозга студентов-мужчин 18–22 лет с интернет-зависимостью // Экология человека. 2023. Т. 30. № 8. С. 601–610. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco568123>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco568123>

Features of bioelectric brain activity of 18–22 years old male students with internet addiction

Sergey N. Tolstoguzov¹, Tatiana A. Fisher²

¹ University of Tyumen, Tyumen, Russian Federation;

² Tyumen Higher Military Engineer Command School named after marshal of engineering troops A.I. Proshlyakov, Tyumen, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Excessive use of the Internet for entertainment or aimless activities often results in the development of Internet addiction.

AIM: To study bioelectrical activity of the brain in young men aged 18–22 with Internet addiction using the EEG spectral analysis data. Specifically, the analysis will focus on the full spectrum power and rhythm indices.

METHODS: The study involved 61 volunteers who were students in their first or second year of full-time education at the University of Tyumen (UTMN). These volunteers were young men with an average age of 19.63 ± 1.27 years and were residents of Tyumen and the Tyumen region. To categorize the participants, the Chen method (CIAS) was used to divide them into two groups: Internet addicts and a control group. A background EEG was recorded using 16 standard leads. A spectral analysis of the EEG was then conducted, focusing on the total power of the spectrum, the power of the spectrum in the alpha range (μV^2), and the rhythm index. The groups were compared using Mann–Whitney U-test.

RESULTS: EEG Type 1 was found in 86% of individuals with addiction. This type exhibited an alpha rhythm structure that was well-organized in both time and space. Additionally, it displayed pronounced spindles. EEG Type 2 was observed in 14% of addicted students. It was characterized by hypersynchronous alpha activity, which was weakly modulated or not modulated into spindles. It also exhibited high Rhythm Index values. In the control group of young men, three types of normal EEG organization were identified. Most of the controls (69%) displayed an organized Type 1 pattern. Eight percent exhibited a hypersynchronous Type 2 pattern. The remaining 23% showed a desynchronous Type 3 pattern, which was characterized by a low representation of the alpha-component. Instead, theta- and beta1-rhythms were noted. When comparing the total power of the spectrum in the main frequency ranges (0.5–35 Hz), higher values were observed in the group of individuals addicted to the Internet, as compared to the control group. Specifically, the left anterior frontal Fp1 ($U=210$; $Z=2.04$; $p=0.049$), right parietal P4 ($U=215$; $Z=2.07$; $p=0.049$), right and left occipital O1 ($U=180$; $Z=2.76$; $p=0.006$), O2 ($U=187$; $Z=2.64$; $p=0.008$), left temporal T3 ($U=230$; $Z=1.92$; $p=0.050$), and left posterior temporal T5 ($U=201$; $Z=2.41$; $p=0.015$) leads exhibited significantly higher values.

CONCLUSION: The bioelectrical activity patterns of the brains of UTMN male students addicted to the Internet indicate a developed stage of the addictive process. During this stage, there are no significant negative EEG manifestations of Internet addiction. This can be attributed to the adaptive mechanisms that have developed in these individuals because of their lifestyle.

Keywords: electroencephalography; Internet addiction; EEG spectral analysis.

To cite this article:

Tolstoguzov SN, Fisher TA. Features of bioelectric brain activity of 18–22 years old male students with internet addiction. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2023;30(8):601–610. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco568123>

Received: 08.08.2023

Accepted: 07.11.2023

Published online: 20.11.2023

ВВЕДЕНИЕ

В век развития информационных технологий многие виды деятельности человека так или иначе связаны с применением сети Интернет. Использование интернет-ресурсов в большинстве случаев продиктовано условиями труда и объективной необходимостью деятельности, однако в обществе растёт и доля случаев чрезмерного погружения человека в мир виртуальной реальности с целью развлечений или бесцельного времяпрепровождения. Особенно это характерно для молодых людей, использующих возможности мобильных интернет-гаджетов практически в режиме 24/7. Возникновение в таких условиях явления интернет-зависимости является закономерным, а негативные психические и физиологические аддитивные проявления требуют внимательного изучения специалистов.

Большинство исследователей интернет-зависимости рассматривают социальные, поведенческие и психологические девиации, тогда как в настоящее время активно идёт поиск нейробиологических механизмов, посредством которых сетевая аддикция может влиять на нейрофизиологические функции, развитие и функциональное состояние центральной нервной системы (ЦНС), электрогенез биопотенциалов головного мозга, при этом ответов на многие вопросы ещё не получено [1, 2].

В ряде исследований отмечается, что под влиянием чрезмерного использования сети Интернет происходят изменения в дофаминэргической системе головного мозга, свидетельствуя об участии «системы вознаграждения» мозга в механизмах возникновения интернет-зависимости. В работах с применением метода функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) фиксировалось снижение плотности белого вещества в тех функциональных областях мозга, которые ответственны за поведенческий, эмоциональный и волевой контроль, сенсомоторную координацию [3], а также отмечалось понижение активации стриатума и вентромедиальной префронтальной коры [4]. У интернет-зависимых лиц было выявлено снижение размера вентрального стриатума, структуры которого обеспечивают механизм «награды» с выработкой дофамина, как и при иных химических и нехимических зависимостях [5, 6].

Целый ряд исследовательских работ [7–10] посвящён поиску своеобразных ЭЭГ-маркеров состояния интернет-аддикции. Так, в работе J. Lee с соавт. [7] отмечено, что в группе интернет-зависимых лиц без депрессии снижена абсолютная мощность ЭЭГ в дельта- и бета-диапазонах во всех отведениях, тогда как у интернет-аддиктов с коморбидной депрессией повышена тета-активность на фоне снижения мощности альфа-ритма. Отмечается, что снижение бета-активности является кандидатом на нейробиологический маркер состояния интернет-зависимости. О снижении бета-мощности спектра ЭЭГ у аддиктов пишут и F. D'Hondt с соавт. [8], а также T. Burleigh

с соавт. [9], при этом последний отмечает, что при интернет-зависимости топологическая организация ЭЭГ изменяется в сторону более случайной сетевой организации. J.-S. Choi с соавт. [10] обращают внимание на то, что снижение абсолютной мощности бета-активности у интернет-зависимых в значительной степени связано с тяжестью аддитивного состояния и степенью его развития. В этой работе, а также в исследованиях G. Dong с соавт. [11, 12], на фоне аддитивных изменений электрогенерации биопотенциалов мозга отмечается и стойкое снижение тормозного контроля, затруднения с функцией селективного внимания.

В работе Л.К. Антроповой с соавт. [6] у интернет-зависимых лиц отмечены органические астенические расстройства, минимальная мозговая дисфункция, эмоциональные нарушения и выраженная функциональная межполушарная асимметрия. Показано [13, 14], что аддитивные состояния сопряжены с целым набором психофизиологических нарушений, таких как повышенная нервная возбудимость, нарушения когнитивных процессов, депрессивные расстройства и состояние стресса. В ряде публикаций [15, 16] приводятся данные о перспективности использования альфа-осцилляций 8–13 Гц в качестве биомаркеров стресса. Есть данные [17, 18], свидетельствующие об отрицательной корреляции между мощностью альфа-ритма и состоянием стресса испытуемых, а также об усилении альфа-ритма на фоне снижения тревоги и антидепрессивных эффектов. В других исследованиях [19, 20] показана связь мощности альфа-ритма и показателей личностной и ситуационной тревожности. Таким образом, показатели альфа-активности (мощности, индекса ритма) могут выступать в качестве маркеров функционального состояния головного мозга при различных, в том числе и аддитивных состояниях испытуемых.

В работе Д.Б. Дёмина [21] подробно рассмотрено разнообразие церебральных паттернов по типологии Е.А. Жирмунской [22] у лиц с различным уровнем риска интернет-зависимости. Автор отмечает, что во всех группах подростков 16–17 лет чаще всего встречался I тип ЭЭГ с организованным альфа-ритмом. При этом группа лиц со склонностью к возникновению интернет-зависимости имела наиболее гетерогенный состав по представленности типов мозговой активности — в разных соотношениях в ней присутствовали все типы за исключением V (дезорганизованного с преобладанием тета- и дельта-активности). Особый интерес исследования вызывает группа выраженных интернет-аддиктов со стопроцентной представленностью I типа ЭЭГ, что объясняется автором относительным возрастным «созреванием» альфа-ритма.

Исследование интегративных процессов головного мозга при интернет-зависимости проводится и методом когерентного анализа ЭЭГ. Так, в работе З.А. Тайгибовой с соавт. [23] отмечено снижение общего уровня когерентности биопотенциалов мозга у аддиктов при нарушении лобно-затылочного градиента. Авторы считают,

что зафиксированные особенности корковой нейродинамики обусловлены компенсаторным характером взаимодействия мозговых структур, направленным на снижение функциональной активности мозга у интернет-зависимых. В работе J.-Y. Lee с соавт. [24] у лиц с нехимической зависимостью выявлено повышение когерентности в альфа-диапазоне в правом полушарии в сопряжении с выраженной депрессией и состоянием стресса.

Несмотря на детальные исследования ЭЭГ-особенностей лиц с интернет-зависимостью, проведённые в последние двадцать лет, полученные результаты неоднозначны, а поиск характерного для нехимической аддикции ЭЭГ-паттерна продолжается.

Цель исследования. Изучение особенностей биоэлектрической активности мозга у молодых людей с интернет-зависимостью с использованием данных спектрального анализа ЭЭГ по показателям полной мощности спектра и индексов ритма.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании принял участие 61 человек — студенты 1–2 курсов очной формы обучения (юноши, возраст $19,63 \pm 1,27$ лет) Тюменского государственного университета (ТюмГУ), в основном жители г. Тюмени и Тюменской области. Критерии включения: 1–2 группа диспансерного наблюдения; критерии исключения: наличие в анамнезе неврологических нарушений и обострение заболеваний любых нозологий в последние две недели перед исследованием. Подписаны добровольные информированные согласия на участие в научном исследовании и обработку персональных данных.

Однократное (поперечное) исследование проводилось в начале учебного года (сентябрь–октябрь) в спокойной комфортной обстановке в первой половине дня.

Интернет-зависимость определяли методом Чена (шкала Chinese Internet Addiction Scale – CIAS) в адаптации В.Л. Малыгина [25]. ЭЭГ регистрировали стационарно на аппаратно-компьютерном комплексе «Нейрон-Спектр-4/ВПМ» (Россия, г. Иваново). Для фиксации электродов использовали международную систему «10–20» в 16 активных отведениях обеих полушарий (F_1 , F_2 , F_3 , F_4 , F_7 , F_8 , C_3 , C_4 , T_3 , T_4 , T_5 , T_6 , P_3 , P_4 , O_1 , O_2), монополярно с референтными ушными электродами (A_1 , A_2). ЭЭГ записывали в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами в положении сидя, в комнате, защищённой от световых и звуковых раздражителей. Спектр регистрируемых частот биоритмов мозга составил от 0,5 до 35 Гц. Сопротивление электродов не превышало 20 кОм. Заземляющий электрод фиксировали в центральной точке Cz. Использовали частоту квантования 500 точек.

Анализ фоновой записи ЭЭГ проводили по 20 эпохам анализа длительностью 10–15 с каждая, выделяя безартефактные участки. Математический анализ ЭЭГ проводили с использованием программы «Нейрон-Спектр»

с преобразованием Фурье для основных частотных диапазонов: δ (0,5–4,0 Гц), θ (4,0–8,0 Гц), α (8,0–14,0 Гц), β_1 (14,0–20,0 Гц), β_2 (20,0–35,0 Гц). Для описания функционального состояния головного мозга испытуемых использовали показатели полной мощности спектра, мощности спектра в альфа диапазоне (мкВ^2), индекса ритма (Гц).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ SPSS Statistics 23. Данные представлены в виде медианы (Me), первого и третьего квартилей (Q_1 – Q_3 , 25–75 перцентили). Проверку нулевой гипотезы (H_0) о нормальности распределения данных в выборках проводили по критерию Шапиро–Уилка. Ввиду того, что в большинстве измерений распределение показателей не соответствовало нормальному, статистическую обработку проводили непараметрическими методами с использованием критерия Манна–Уитни для двух независимых групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Вся исследованная выборка испытуемых была разделена на две группы по результатам определения интернет-зависимости по опроснику Чена (тест CIAS). В первую группу (без риска возникновения интернет-зависимости — контрольную) вошли 46 юношей, набравших менее 42 баллов по интегральной шкале CIAS (среднее Total CIAS score — $35,65 \pm 3,85$ баллов, далее — контроль, контрольная группа). Вторую группу сформировали 15 молодых людей с риском интернет-зависимости (2 испытуемых), а также с выраженной аддикцией (13 испытуемых), получившие по интегральной шкале CIAS (среднее Total CIAS score — $67,29 \pm 4,25$ баллов, далее — интернет-зависимые, ИЗ, аддикты).

Анализ фоновой активности ЭЭГ позволил выявить в группе интернет-зависимых меньшую гетерогенность типов биоэлектрической активности мозга по системе описания паттернов Е.А. Жирмунской [22] в сравнении с группой контроля. Так, у аддиктов преобладал (86% случаев) I тип ЭЭГ с организованной во времени и пространстве структурой альфа-ритма, модулированного в выраженные веретена (рис. 1), а также (14% случаев) был представлен II тип энцефалограммы, отличающийся



Рис. 1. Доля различных типов электроэнцефалограммы по Е.А. Жирмунской [22] в выборках испытуемых.

Fig. 1. Proportion of different types of electroencephalogram according to E.A. Zhirmunskaya [22].

гиперсинхронной альфа-активностью, слабо модулированный или совсем не модулированный в веретена с высокими значениями индекса ритма. В контрольной группе молодых людей встречались три типа нормальной организации ЭЭГ. Организованный I тип составил 69%, гиперсинхронный II тип — 8%, тогда как десинхронный III тип с низкой представленностью альфа-компоненты и заменой ее на тета- и бета₁-ритмики был отмечен у 23% испытуемых контрольной группы. Вариантов IV и V дезорганизованных типов в выборках испытуемых не встречалось.

По показателю полной мощности спектра в основных частотных диапазонах (0,5–35 Гц) более высокие значения (критерий Манна–Уитни) были зафиксированы в группе интернет-зависимых испытуемых в сравнении с контролем в левом переднелобном Fp_1 ($U=210$; $Z=2,04$; $p=0,049$), правом теменном P_4 ($U=215$; $Z=2,07$; $p=0,049$), правом и левом затылочных O_1 ($U=180$; $Z=2,76$; $p=0,006$), O_2 ($U=187$; $Z=2,64$; $p=0,008$), левом височном T_3 ($U=230$; $Z=1,92$; $p=0,050$) и левом задневисочном T_5 ($U=201$; $Z=2,41$; $p=0,015$) отведениях. В целом по всей поверхности скальпа полная мощность в группе аддиктов была выше или равна значениям контрольной группы (рис. 2).

В альфа-диапазоне в группе интернет-зависимых полная мощность спектра также была выше значений контрольной группы. Интернет-зависимые испытуемые имели более высокие значения в центральных C_3 ($U=190$; $Z=2,59$; $p=0,009$), C_4 ($U=182$; $Z=2,72$; $p=0,006$), теменных P_3 ($U=152$; $Z=3,22$; $p=0,001$), P_4 ($U=156$; $Z=3,15$; $p=0,002$), затылочных O_1 ($U=194$; $Z=2,52$; $p=0,011$), O_2 ($U=201$; $Z=2,41$;

$p=0,015$) и правом задневисочном T_6 ($U=231$; $Z=1,89$; $p=0,050$) отведениях (рис. 3).

Значимых межполушарных отличий полной мощности всего спектра и полной мощности в альфа-диапазоне в исследуемых группах отмечено не было.

Низкочастотный дельта-ритм имел наибольшую выраженность во фронтальных: лобных, височных и центральных Fp_1 ; Fp_2 ; F_3 ; F_4 ; F_7 ; F_8 ; T_3 ; T_4 ; C_3 ; C_4 областях мозга, постепенно снижаясь к каудальным: теменным и затылочным (P_3 ; P_4 ; O_1 ; O_2) отделам, без значимых отличий между группами (приложение 1, doi: 10.17816/humeco568123-4187365).

Тета-активность по индексу ритма имела диффузное распределение с некоторой локализацией в лобных и передневисочных (F_3 ; F_4 ; F_7 ; F_8) отведениях. При этом в группе интернет аддиктов тета-ритм значительно снижался по сравнению с контрольной группой в левом теменном P_3 ($U=115$; $Z=3,84$; $p=0,001$), левом O_1 ($U=39$; $Z=5,12$; $p=0,001$) и правом затылочном O_2 ($U=123$; $Z=3,70$; $p=0,001$) отведениях.

Фоновый альфа-ритм в обеих группах испытуемых имел выраженный лобно-затылочный градиент с четкой локализацией по индексу в затылочных и теменных отведениях. В группе интернет-зависимых испытуемых индекс альфа-ритма в правом переднелобном отведении был значимо ниже Fp_2 ($U=84$; $Z=4,36$; $p=0,001$) контроля, тогда как в левом лобном F_3 ($U=229$; $Z=1,90$; $p=0,050$), левом передневисочном F_4 ($U=202$; $Z=2,39$; $p=0,017$), левом центральном C_3 ($U=130$; $Z=3,60$; $p=0,001$), левом и правом

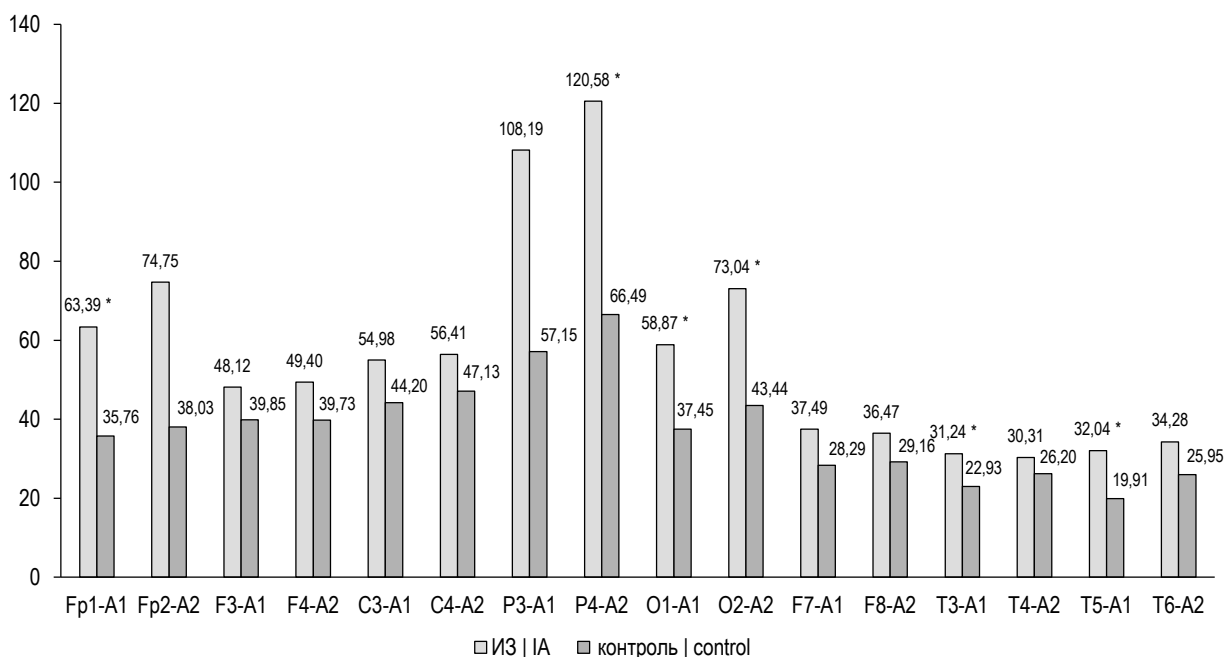


Рис. 2. Полная мощность спектра (диапазон 0,5–35 Гц), μV^2 . На графике представлены медианные значения: ИЗ — интернет-зависимые; контроль — контрольная группа; * статистическая значимость отличий показателей аддиктов от контрольной группы (статистические данные в тексте).

Fig. 2. Total power of the spectrum (range 0.5–35 Hz), μV^2 . The graph shows the median values: IA — internet addicts; control — control group; * statistical significance of differences in the indicators between the addicts (IA) and the control group (control) (statistical details are in the text).

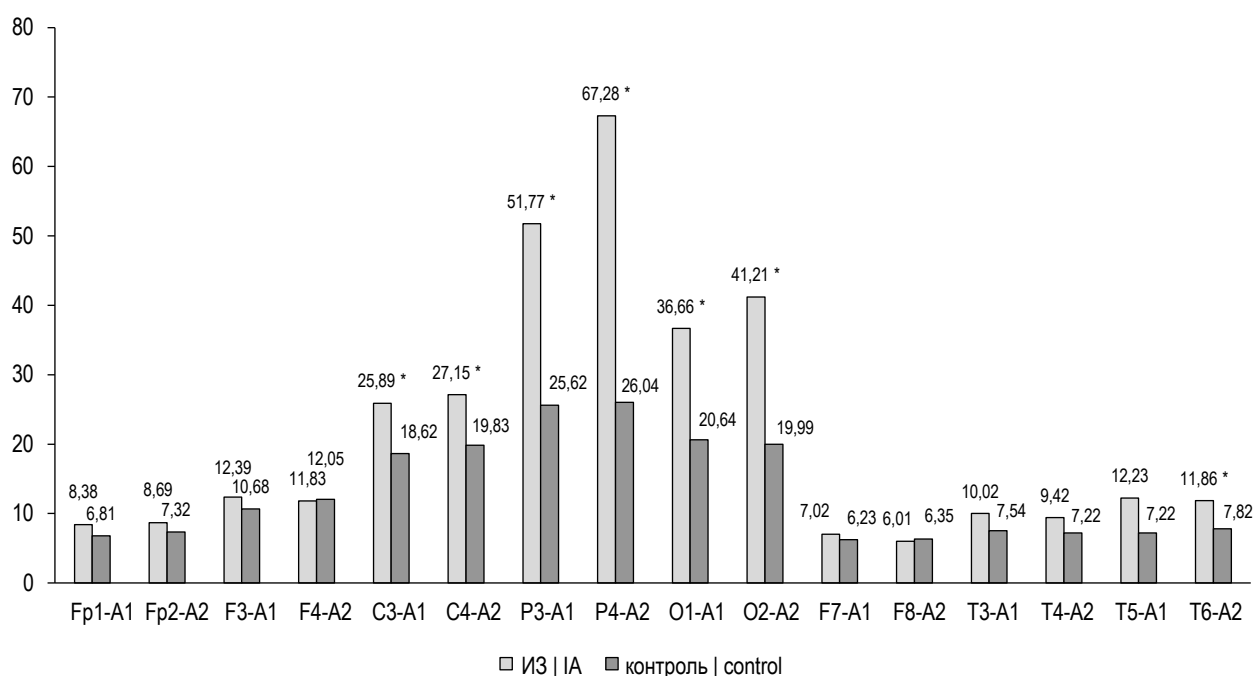


Рис. 3. Полная мощность спектра в альфа-диапазоне (8–14 Гц), мкВ². На графике представлены медианные значения: ИЗ — интернет-зависимые; контроль — контрольная группа; * статистическая значимость отличий показателей аддиктов от контрольной группы (статистические данные в тексте).

Fig. 3. Full spectrum power in the alpha range (8–14 Hz), μV². The graph shows the median values: IA — internet addicts; control — control group; * statistical significance of differences in the indicators between the addicts and the control group (statistical details are in the text).

задневисочным T₅ (U=131; Z=3,57; p=0,001), T₆ (U=219; Z=2,10; p=0,035), левом и правом теменных P₃ (U=132; Z=3,55; p=0,001), P₄ (U=150; Z=3,27; p=0,001), а также левом и правом затылочных O₁ (U=89,5; Z=4,27; p=0,001), O₂ (U=183; Z=2,71; p=0,007) был значимо больше аналогичных показателей контрольной группы.

Высокочастотные бета-ритмы в состоянии спокойного бодрствования представлены были незначительно без градиентов и локализаций и имели более низкие значения в группе аддиктов в правом центральном C₄ β₁ (U=217; Z=2,14; p=0,032), C₄ β₂ (U=138; Z=3,46; p=0,001), левом теменном P₃ β₁ (U=224; Z=2,02; p=0,043), P₃ β₂ (U=180; Z=2,76; p=0,005), правом теменном P₄ β₁ (U=172; Z=2,88; p=0,003), P₄ β₂ (U=132; Z=3,56; p=0,001) и правом затылочном O₂ β₁ (U=218; Z=2,11; p=0,034) отведениях.

ОБСУЖДЕНИЕ

Отмеченное нами распределение выборки молодых людей по типам ЭЭГ исходя из критериев классификации Е.А. Жирмунской имеет в значительной степени условный характер. С другой стороны, отнесение паттерна биоэлектрической активности к тому или иному типу основывалось на объективных данных компьютерного анализа зарегистрированных потенциалов мозга с дальнейшим количественным описанием структуры ЭЭГ, что позволяет унифицировано подойти к описанию нейрофизиологических особенностей деятельности мозга и нивелировать

субъективный взгляд исследователя. Обсуждая типологическую стратификацию испытуемых по особенностям генерации ритмов мозга, важно также отметить, что картина частотно-амплитудных паттернов ЭЭГ может свидетельствовать как о возникновении статичных донозологических или даже патологических процессов в мозге, так и о влиянии кратковременных факторов, обусловленных психофункциональным состоянием испытуемого (компульсивные переживания от пребывания в сети Интернет, тревога и переживания при синдроме отмены и пр.).

Выявленное нами распределение по типам ЭЭГ в группе интернет-зависимых юношей указывает на хорошую сформированность биоэлектрической активности мозга, что соответствует оптимальному балансу между влиянием активирующих мезэнцефальных структур и синхронизирующим диэнцефальным воздействиями. Особенно такое распределение типов ЭЭГ выделяется на фоне контрольной группы, в которой до четверти выборки испытуемых имели десинхронный III тип с низкой представленностью альфа-компоненты и заменой её на тета- и бета₁-ритмы.

В работе А.И. Рабадановой [2], напротив, отмечается, что III тип ЭЭГ как раз характерен для интернет-аддиктов при снижении альфа-колебаний и преобладании бета- и тета-активности. Автор связывает это с высоким напряжением в деятельности ретикулярной формации ствола головного мозга аддиктов и подавлением активности ГАМК-нейронов ретикулярного ядра таламуса. Ослабление альфа-ритма у интернет-зависимых автор объясняет

напряженным состоянием таких лиц и нарушением у них баланса систем «активация-торможение» в ЦНС.

Как отмечает в своих исследованиях Д.Б. Дёмин [21], выраженная интернет-зависимость в сочетании с развитой нормальной ЭЭГ даже у подростков может быть детерминирована своего рода психической зрелостью, адаптированностью механизмов центральной нервной системы к избыточному использованию сети Интернет и психоэмоциональной компенсацией, не препятствующей нормальному электрогенезу головного мозга.

Интегральные показатели мощности спектра ЭЭГ всего диапазона исследуемых частот и альфа-полосы наряду с индексом ритма используются как значимые факторы описания функционального состояния головного мозга испытуемых в целом и возможных изменений, вызванных аддиктивными проявлениями интернет-зависимости, в частности. Значимо более высокие показатели мощности спектра всего и альфа-диапазона у группы интернет-зависимых лиц в нашем исследовании при сохранении нормальной локализации и лобно-затылочного градиента не указывали на какую-либо дисфункцию ЦНС у аддиктов. Как показывают исследования Е.В. Кривоноговой с соавт. [26], увеличение мощности фоновых альфа-осцилляций может свидетельствовать о снижении коркового тормозного контроля на подкорковые центры и усилении гипоталамических диэнцефальных влияний на активность ЦНС и генерацию ЭЭГ.

Напротив, в исследованиях А.И. Рабадановой с соавт. [2] и Н.Д. Сорокиной с соавт. [5] было зафиксировано: значительное снижение показателей суммарной мощности спектра ЭЭГ у лиц с интернет-аддикцией, особенно в альфа-диапазоне; появление доминирующего бета-ритма, со смещением его в центральные и затылочные отделы; представленность у аддиктов диффузного тета-ритма без выраженной локализации или с нетипичной локализацией в каудальных областях. Все это, по мнению исследователей, указывает на нарушение стабилизации электрической активности коры больших полушарий, неуровновешенность процессов возбуждения и торможения в ЦНС, снижение уровня бодрствования, а также повышенную тревожность интернет-зависимых.

Анализ показателей индекса ритма в низкочастотных диапазонах, особенно в тета-полосе, позволяет нам обратиться к рассмотрению концепции нейробиологических коррелятов двух форм поведения: оборонительно-го и ориентировочно-исследовательского [20]. Так, если рассматривать индекс тета-осцилляций как отражение активации механизмов неспецифического внимания и ориентировочного поведения, а его снижение как показатель оборонительных реакций, то в группе аддиктов мы наблюдали некоторые проявления оборонительной формы поведения, тормозящей исследовательские реакции испытуемых. В то же время статистически более

выраженные значения индекса ритма в альфа-диапазоне у интернет-зависимых испытуемых в левых фронтальных и центральных, а также в каудальных областях могли свидетельствовать о повышенной активации диэнцефальных структур на фоне тревожно-оборонительных реакций в этой группе.

Меньшая представленность индексов высокочастотных ритмов бета₁- и бета₂-полосы у интернет-зависимых в нашем исследовании, также могла указывать на торможение нейрональных структур, ответственных за поисковую активность, что вероятно сопряженно с компульсивными компонентами оборонительного поведения аддиктов.

Возможно в нашем исследовании и работах коллег наблюдаются разные нейрофизиологические этапы (стадии) формирования аддиктивного симптомокомплекса испытуемых, чем и обусловлены такие различия в данных.

В ряде исследований [17, 27] отмечается, что усиление альфа-осцилляций фоновой ЭЭГ может тесно коррелировать с понижением уровня тревожности, блокировать активную обработку информации в головном мозге и служить маркером состояния стресса испытуемых.

Можно предположить, что интернет-аддикты, принимавшие участие в нашем исследовании, имели сформировавшуюся устойчивую к стресс-воздействиям функциональную систему организма, эффективно работающую на фоне выраженных симптомов зависимости и чрезмерного включения сети Интернет в их жизнь.

Ограничения исследования. В качестве некоторых ограничений настоящего исследования можно указать малый объем выборки интернет-зависимых испытуемых и отсутствие «промежуточной» когорты лиц с риском возникновения интернет-зависимости, что, впрочем, не препятствует проведению сравнительного анализа биоэлектрической активности мозга в группе выраженных аддиктов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Феномен интернет-зависимости — это сложное и, что более важно, динамическое психофункциональное состояние человека, имеющее различные линейные и циклические стадии развития, которые на каждом этапе могут характеризоваться уникальными нейрофизиологическими особенностями. Соответственно, генерация ЭЭГ и паттерны биоэлектрической активности, полученные в нашем исследовании, вероятно отражают определенную (развитую) стадию аддиктивного процесса, при котором не отмечаются выраженные негативные ЭЭГ-проявления интернет-зависимости на фоне сформированных у аддиктов адаптационных механизмов к такому образу жизнедеятельности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. 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).

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

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

Этический комитет. Все участники исследования до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия, утвержденную в составе протокола исследования этическим комитетом.

Приложение 1. Индекс ритма электроэнцефалограммы по основным отведениям, Me (Q1–Q3)
(doi: 10.17816/humeco568123-4187365)

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. 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).

Funding source. No external funding.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Ethics approval. Written consent was obtained from all the study participants before the study. The study protocol was approved by the local ethical committee.

Supplement 1. Electroencephalogram rhythm index by main leads, Me (Q1–Q3) (doi: 10.17816/humeco568123-4187365)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Малыгин В.Л., Хомерики Н.С., Смирнова Е.А., Антоненко А.А. Интернет-зависимое поведение // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 111, № 8. С. 86–92.
2. Рабаданова А.И., Черкесова Д.У., Бабаева Э.М., Ашурбекова М.И. Электрическая активность мозга и межполушарные взаимодействия при формировании интернет-зависимости // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2017. Т. 19, № 2. С. 518–522.
3. Regard M., Knoch D., Gutling E., Landis T. Brain damage and addictive behavior: a neuropsychological and electroencephalogram investigation with pathologic gamblers // Cognitive and Behavioral Neurology. 2003. Vol. 16, N 1. P. 47–53. doi: 10.1097/00146965-200303000-00006
4. Weinstein A., Livny A., Weizman A. New developments in brain research of internet and gaming disorder // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2017. Vol. 75. P. 314–330. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.01.040
5. Сорокина Н.Д., Перцов С.С., Селицкий Г.В., и др. Нейрофизиологические и клиничко-биологические особенности интернет-аддикции // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119, № 12. С. 51–56. doi: 10.17116/jnevro201911912151
6. Антропова Л.К., Андронникова О.О., Куликов В.Ю., Козлова Л.А. Интернет-зависимость и ее взаимосвязь с межполушарной асимметрией и поведенческими особенностями личности // Медицина и образование в Сибири. 2011. № 3. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/internet-zavisimost-i-ee-vzaimosvyaz-s-mezhpolusharnoy-asimmetriy-i-povedencheskimi-osobennostyami-lichnosti> Дата обращения: 31.07.23.
7. Lee J., Hwang J.Y., Park S.M., et al. Differential resting-state EEG patterns associated with comorbid depression in Internet addiction // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. 2014. Vol. 50. P. 21–26. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.11.016
8. D'Hondt F., Maurage P. Electrophysiological studies in Internet addiction: A review within the dual-process framework // Addictive Behaviors. 2017. Vol. 64. P. 321–327. doi: 10.1016/j.addbeh.2015.10.012
9. Burleigh T.L., Griffiths M.D., Sumich A., et al. Gaming disorder and internet addiction: A systematic review of resting-state EEG studies // Addictive Behaviors. 2020. Vol. 107. P. 106429. doi: 10.1016/j.addbeh.2020.106429
10. Choi J.-S., Park S.M., Lee J., et al. Resting-state beta and gamma activity in Internet addiction // International Journal of Psychophysiology. 2013. Vol. 89, N 3. P. 328–333. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2013.06.007
11. Dong G., Zhou H., Zhao X. Impulse inhibition in people with Internet addiction disorder: electrophysiological evidence from a Go/NoGo study // Neuroscience Letters. 2010. Vol. 485, N 2. P. 138–142. doi: 10.1016/j.neulet.2010.09.002
12. Dong G., Devito E.E., Du X., Cui Z. Impaired inhibitory control in "Internet addiction disorder": a functional magnetic resonance imaging study // Psychiatry Research. 2012. Vol. 203, N 2–3. P. 153–158. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.02.001
13. Дрепа М.И. Психологический портрет личности интернет-зависимого студента // Вестник Томского государственного педагогического университета. 2009. № 4. С. 75–81.
14. Рабаданова А.И., Тайгибова З.А. Характерные паттерны ЭЭГ у лиц с нехимической аддикцией // Физиология человека. 2020. Т. 46, № 6. С. 60–69. doi: 10.31857/S0131164620050112
15. Palmiero M., Piccardi L. Frontal EEG Asymmetry of Mood: A Mini-Review // Frontiers in Behavioral Neuroscience. 2017. Vol. 11. P. 224. doi: 10.3389/fnbeh.2017.00224
16. Smith E.E., Reznik S.J., Stewart J.L., Allen J.J.B. Assessing and conceptualizing frontal EEG asymmetry: An updated primer on recording, processing, analyzing, and interpreting frontal alpha asymmetry // International Journal of Psychophysiology. 2017. Vol. 111. P. 98–114. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2016.11.005
17. Fumoto M., Sato-Suzuki I., Seki Y., et al. Appearance of high-frequency alpha band with disappearance of low-frequency alpha band in EEG is produced during voluntary abdominal breathing in an eyes-closed condition // Neuroscience research. 2004. Vol. 50, N 3. P. 307–317. doi: 10.1016/j.neures.2004.08.005
18. Tsuda N., Hayashi K., Hagihira S., Sawa T. Ketamine, an NMDA-antagonist, increases the oscillatory frequencies of alpha-

- peaks on the electroencephalographic power spectrum // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2007. Vol. 51, N 4. P. 472–481. doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.01246.x.
19. Князев Г.Г., Савостьянов А.Н., Левин Е.А., и др. Электроэнцефалографические корреляты тревожности // *Бюллетень СО РАМН*. 2009. № 1. С. 74–80.
20. Джебраилова Т.Д., Коробейникова И.И., Каратыгин Н.А., и др. Динамика спектральных характеристик ЭЭГ у лиц с разной личностной тревожностью при когнитивной деятельности // *Физиология человека*. 2021. Т. 47, № 1. С. 20–30. doi: 10.31857/S0131164621010033
21. Дёмин Д.Б. Мозговая активность у подростков с различным уровнем риска интернет-зависимости // *Экология человека*. 2021. Т. 28, № 6. С. 21–27. doi: 10.33396/1728-0869-2021-6-21-27
22. Жирмунская Е.А., Лосев В.С. Системы описания и классификация электроэнцефалограмм человека. Москва : Наука, 1984. 79 с.
23. Тайгибова З.А., Рабаданова А.И. Когерентность ЭЭГ как показатель интегративных процессов головного мозга при интернет-зависимости и игромании // *Физиология человека*. 2022. Т. 48, № 4. С. 80–92. doi: 10.31857/S0131164622040129
24. Lee J.-Y., Choi J.-S., Kwon J.S. Neurophysiological Mechanisms of Resilience as a Protective Factor in Patients with Internet Gaming Disorder: A Resting-State EEG Coherence Study // *Journal of Clinical Medicine*. 2019. Vol. 8, N 1. P. 49. doi: 10.3390/jcm8010049
25. Малыгин В.Л., Феклисов К.А., Искандирова А.С. Интернет-зависимое поведение. Критерии и методы диагностики. Москва : МГМСУ, 2011. 32 с.
26. Кривоногова Е.В., Кривоногова О.В., Поскотинова Л.В. Индивидуально-типологические особенности реактивности ЭЭГ-ритмов, сердечно-сосудистой системы и уровня лактоферрина в условиях общего воздушного охлаждения человека // *Физиология человека*. 2021. Т. 47, № 5. С. 67–76. doi: 10.31857/S0131164621040068
27. Пашков А.А., Дахтин И.С., Харисова Н.С. Электроэнцефалографические биомаркеры экспериментально индуцированного стресса // *Вестник ЮУрГУ. Серия «Психология»*. 2017. Т. 10, № 4. С. 68–82. doi: 10.14529/psy170407

REFERENCES

1. Malygin VL, Khomeriki NS, Smirnova EA, Antonenko AA. Internet addictive behavior. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(8):86–92. (In Russ).
2. Rabadanova AI, Cherkasova DU, Babaeva EM, Ashurbekova MI. The brain electric activity and interactions between hemispheres at formation of internet dependence. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk*. 2017;19(2):518–522. (In Russ).
3. Regard M, Knoch D, Gutling E, Landis T. Brain damage and addictive behavior: a neuropsychological and electroencephalogram investigation with pathologic gamblers. *Cognitive and Behavioral Neurology*. 2003;16(1):47–53. doi: 10.1097/00146965-200303000-00006
4. Weinstein A, Livny A, Weizman A. New developments in brain research of internet and gaming disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2017;75:314–330. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.01.040
5. Sorokina ND, Pertsov SS, Selitsky GV, et al. Neurophysiological and clinical-biological features of Internet addiction. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(12):51–56. (In Russ). doi: 10.17116/jnevro201911912151
6. Antropova LK, Andronnikova OO, Kulikov VY, Kozlova LA. Internet addiction and its interrelation with interhemisphere asymmetry and behavioural features of the person. *Medicina i Obrazovanie v Sibiri*. 2011;(3). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/internet-zavisimost-i-ee-vzaimosvyaz-s-mezhpolusharnoy-asimmetriy-i-povedencheskimi-osobennostyami-lichnosti>. (In Russ).
7. Lee J, Hwang JY, Park SM, et al. Differential resting-state EEG patterns associated with comorbid depression in Internet addiction. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2014;50:21–26. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.11.016
8. D'Hondt F, Maurage P. Electrophysiological studies in Internet addiction: A review within the dual-process framework. *Addictive Behaviors*. 2017;64:321–327. doi: 10.1016/j.addbeh.2015.10.012
9. Burleigh TL, Griffiths MD, Sumich A, et al. Gaming disorder and internet addiction: A systematic review of resting-state EEG studies. *Addictive Behaviors*. 2020;107:106429. doi: 10.1016/j.addbeh.2020.106429
10. Choi JS, Park SM, Lee J, et al. Resting-state beta and gamma activity in Internet addiction. *International Journal of Psychophysiology*. 2013;89(3):328–333. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2013.06.007
11. Dong G, Zhou H, Zhao X. Impulse inhibition in people with Internet addiction disorder: electrophysiological evidence from a Go/NoGo study. *Neuroscience Letters*. 2010;485(2):138–142. doi: 10.1016/j.neulet.2010.09.002
12. Dong G, Devito EE, Du X, Cui Z. Impaired inhibitory control in "Internet addiction disorder": a functional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research*. 2012;203(2–3):153–158. doi: 10.1016/j.psychres.2012.02.001
13. Drepa MI. Psychological portrait of the student with the internet-addiction. *Tomsk State Pedagogical University bulletin*. 2009;(4):75–81.
14. Rabadanova AI, Taygibova ZA. Characteristic EEG Patterns in Individuals with Non-Chemical Addiction. *Human Physiology*. 2020;46(6):60–69. doi: 10.31857/S0131164620050112
15. Palmiero M, Piccardi L. Frontal EEG Asymmetry of Mood: A Mini-Review. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2017;11:224. doi: 10.3389/fnbeh.2017.00224
16. Smith EE, Reznik SJ, Stewart JL, Allen JJB. Assessing and conceptualizing frontal EEG asymmetry: An updated primer on recording, processing, analyzing, and interpreting frontal alpha asymmetry. *International Journal of Psychophysiology*. 2017;111:98–114. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2016.11.005
17. Fumoto M, Sato-Suzuki I, Seki Y, et al. Appearance of high-frequency alpha band with disappearance of low-frequency alpha band in EEG is produced during voluntary abdominal breathing in an eyes-closed condition. *Neuroscience research*. 2004;50(3):307–317. doi: 10.1016/j.neures.2004.08.005

18. Tsuda N, Hayashi K, Hagihira S, Sawa T. Ketamine, an NMDA-antagonist, increases the oscillatory frequencies of alpha-peaks on the electroencephalographic power spectrum. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2007;51(4):472–481. doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.01246.x.
19. Knyazev GG, Savostyanov AN, Levin EA, et al. EEG correlates of anxiety. *Bûlleten' Sibirskogo otdeleniâ Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2009;(1):74–80. (In Russ).
20. Dzhebrailova TD, Korobeinikova II, Karatygin NA, et al. Dynamics of EEG Spectral Characteristics in Subjects with Various Trait Anxiety Levels Performing Cognitive Tests. *Human Physiology*. 2021;47(1):20–30. doi: 10.31857/S0131164621010033
21. Demin DB. Brain Activity in Adolescents with Different Internet Addiction Risks. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021;28(6):21–27. doi: 10.33396/1728-0869-2021-6-21-27
22. Zhirmunskaya EA, Losev VS. *Sistemy opisaniya i klassifikaciya elektroencefalogramm cheloveka*. Moscow: Nauka; 1984: 79 p. (In Russ).
23. Taigibova ZA, Rabadanova AI. EEG Coherence as an indicator of integrative brain processes in internet and game addiction. *Human Physiology*. 2022;48(4):80–92. doi: 10.31857/S0131164622040129
24. Lee JY, Choi JS, Kwon JS. Neurophysiological Mechanisms of Resilience as a Protective Factor in Patients with Internet Gaming Disorder: A Resting-State EEG Coherence Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(1):49. doi: 10.3390/jcm8010049
25. Malygin VL, Feklisov KA, Iskandirova AS. *Internet-zavisimoe povedenie. Kriterii i metody diagnostiki*. Moscow: MSUMD; 2011. 32 p. (In Russ).
26. Krivonogova EV, Krivonogova OV, Poskotinova LV. Individual-Typological Features of the Reactivity of EEG Rhythms, Cardiovascular System and Lactoferrin Level in the Conditions of General Air Cooling of a Person. *Human Physiology*. 2021;47(5):67–76. doi: 10.31857/S0131164621040068
27. Pashkov AA, Dakhtin IS, Kharisova NS. Electroencephalographic biomarkers of experimentally induced stress. *Bulletin of the South Ural State University. Series Psychology*. 2017;10(4):68–82. doi: 10.14529/psy170407

ОБ АВТОРАХ

*** Толстогузов Сергей Николаевич**, канд. биол. наук, доцент;
адрес: Российская Федерация, 625003, Тюмень,
ул. Володарского, д. 6;
ORCID: 0000-0003-2332-7543;
eLibrary SPIN: 8187-1821;
e-mail: s.n.tolstoguzov@utmn.ru

Фишер Татьяна Александровна, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0001-9614-9907;
eLibrary SPIN: 8921-7839;
e-mail: fitan72@mail.ru

AUTHORS' INFO

Sergey N. Tolstoguzov, Cand. Sci. (Biol.), associate professor;
address: 6 Volodarskogo st., 625003 Tyumen, Russian Federation;
ORCID: 0000-0003-2332-7543;
eLibrary SPIN: 8187-1821;
e-mail: s.n.tolstoguzov@utmn.ru

Tatiana A. Fisher, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: 0000-0001-9614-9907;
eLibrary SPIN: 8921-7839
e-mail: fitan72@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco139655>

Иммунологический и генетический профиль детского населения нитратной геохимической провинции

О.В. Долгих, Д.Г. Дианова, О.А. Казакова

Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Пермь, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Значительное загрязнение подземных вод нитратами обуславливает негативное влияние на здоровье разных групп населения.

Цель исследования. Изучить особенности иммунного статуса и генетического профиля детского населения нитратной геохимической провинции (на примере Пермского края).

Материал и методы. Обследовано 78 детей дошкольного возраста, проживающих на территориях с различным содержанием нитратов в питьевой воде из подземных источников питьевого водоснабжения. Группа сравнения — 43 ребёнка, потребляющие питьевую воду удовлетворительного качества по содержанию нитратов; группа наблюдения — 35 детей, потребляющие питьевую воду с повышенным содержанием нитратов. Выполнена оценка уровня нитратов в воде хозяйственно-питьевого назначения, идентификация в биосредах (кровь, моча) детей концентрации N-нитрозаминов, нитрат-ионов. Технологией проточной цитометрии и иммуноферментного анализа выполнена оценка показателей иммунорегуляции, методом ПЦР — полиморфизма генов.

Результаты. Установлено, что содержание нитратов в питьевой воде на территории наблюдения статистически значимо ($p < 0,05$) в 2,8 раза превышает значения, выявленные на территории сравнения. Обнаружено, что у детей группы наблюдения статистически значимо ($p < 0,05$) повышено в 2,3 раза содержание N-нитрозодиэтиламина в крови, в 1,6 раза нитрат-иона в моче относительно значений, выявленных у детей группы сравнения. У детей группы наблюдения выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение количества NKT, повышение уровня $CD3^+CD25^+$, $CD3^+CD95^+$ -клеток, $\alpha\alpha$, IL-17, Annexin V-FITC $^{+}$ PI $^{-}$ и Annexin V-FITC $^{+}$ PI $^{+}$ -лимфоцитов по сравнению с результатами, зафиксированными у детей группы сравнения. Выявлен полиморфизм кандидатных генов, контролирующих опухолеобразование (*CYP1A1* (rs1048943), *MMP9* (rs17576), *PPARD* (rs2016520), *BRCA1* G/A (rs3950989)).

Заключение. Установлено, что у детей в условиях хронической низкоуровневой экспозиции нитратами (на уровне 1,2 ПДК) с питьевой водой из подземных источников отмечается избыточное содержание в крови N-нитрозодиэтиламина и нитрат-иона в моче, что на фоне генетического профиля генов, контролирующих опухолеобразование, обуславливает особенности иммунного ответа.

Ключевые слова: нитратная геохимическая провинция; иммунный статус; генетический профиль; дети.

Как цитировать:

Долгих О.В., Дианова Д.Г., Казакова О.А. Иммунологический и генетический профиль детского населения нитратной геохимической провинции // Экология человека. 2023. Т. 30. № 8. С. 611–621. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco139655>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco139655>

Immunological and genetic profile of the pediatric population in the nitrate geochemical province

Oleg V. Dolgikh, Dina G. Dianova, Olga A. Kazakova

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Contamination of groundwater with nitrates may result in substantial adverse effects on the health of various population groups.

AIM: To study the immune status and genetic profile of children residing in the nitrate geochemical province in the Perm Region.

MATERIAL AND METHODS: We conducted a study on a total of 78 preschool children residing in areas with varying levels of nitrate in the underground drinking water sources. The children were divided into two groups for comparison purposes. The first group consisted of 43 children who consumed drinking water that met the acceptable standards for nitrate content. The second group comprised 35 children who consumed drinking water with elevated levels of nitrates. To assess the impact of nitrate content on the children's health, several measurements were taken. Firstly, the level of nitrates in the household drinking water was analyzed. Additionally, the concentration of N-nitrosamines and nitrate ions in the children's urine, was determined. To evaluate the immunoregulation parameters, the technology of flow cytometry and enzyme immunoassay were employed, along with PCR to examine genetic polymorphisms.

RESULTS: A statistically significant difference ($p < 0.001$) was observed in the nitrate content of drinking water between the observation area and the comparison area, with the former showing levels 2.8 times higher. Furthermore, children in the observation group exhibited a significant increase ($p < 0.05$) of 2.3 times in N-nitrosodiethylamine content and 1.6 times in nitrate ion concentration in their urine compared to children in the comparison group. In addition, the observation group displayed a significant decrease ($p < 0.05$) in the number of NKT cells and an increase in the levels of CD3⁺CD25⁺-, CD3⁺CD95⁺-cells, bax, IL-17, Annexin V-FITC⁺PI⁻-, and Annexin V-FITC⁺PI⁺-lymphocytes, when compared to the results obtained from the comparison group. Moreover, the presence of polymorphisms in candidate genes associated with tumor formation (*CYP1A1* (rs1048943), *MMP9* (rs17576), *PPARD* (rs2016520), *BRCA1* G/A (rs3950989)) was also identified.

CONCLUSION: Our results suggest that children who are exposed to chronic low-levels of nitrates (at a concentration of 1.2 MPC) through drinking water from underground sources exhibit an excessive presence of N-nitrosodiethylamine and nitrate ions in their urine. These findings, in conjunction with the genetic profile of genes responsible for tumor formation, influences the characteristics of the immune response.

Keywords: nitrate geochemical province; immune status; genetic profile; children.

To cite this article:

Dolgikh OV, Dianova DG, Kazakova OA. Immunological and genetic profile of the pediatric population in the nitrate geochemical province. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2023;30(8):611–621. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco139655>

Received: 27.01.2023

Accepted: 23.11.2023

Published online: 05.12.2023

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается избыточное загрязнение подземных водных объектов нитратами в результате антропогенного воздействия (интенсивное использование почв для земледелия и животноводства, применение азотсодержащих удобрений и пестицидов, использование навоза в качестве органического удобрения, утечки из коммунальных сетей) и естественных природных процессов, формирующих химический состав воды (изменение уровня грунтовых вод, атмосферные осадки, внутриводоемные процессы нитрификации). Установлено, что именно с питьевой водой в организм поступает большая часть нитратов, формирующих нитратную нагрузку [1, 2]. Негативное влияние на показатели здоровья оказывают также N-нитрозамины, предшественниками которых являются нитриты и нитраты. Показано, что содержание нитратов в воде хозяйственно-питьевого назначения на уровне регламентируемого (по данным BO_3 , 50 мг/дм³ по NO_3^-) способствует образованию N-нитрозаминов, которые даже в низкой концентрации формируют вероятность возникновения неблагоприятных последствий для здоровья [3]. При поступлении в организм через желудочно-кишечный тракт до 90% нитратов всасывается в системный кровоток [4]. Путём построения экспериментальной модели и математического моделирования подтверждена прямая зависимость между концентрацией нитратов в питьевой воде и уровнем нитрат-иона в моче, концентрацией нитратов в питьевой воде и содержанием N-нитрозаминов в крови [5, 6]. Результаты экспериментальных и клинических исследований продемонстрировали, что избыточное поступление нитратов с питьевой водой способствует развитию метгемоглобинемии, опосредует дисбаланс ферментативной системы печени и соотношение окислительно-восстановительных реакций в клетке, обуславливает нарушение функции сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта [2, 5, 7]. Постоянное потребление воды с повышенным содержанием нитратов оказывает наиболее выраженное негативное влияние на показатели здоровья детей в связи с их возрастными анатомо-физиологическими особенностями (несформированная восстанавливающая ферментная система, незрелая детоксикационная функция печени, особенности формирования и состава микробиоты и др.), при этом дошкольный возраст является критическим периодом становления иммунной системы [7]. Дети в период интенсивного роста и развития особенно восприимчивы к токсическому действию ксенобиотиков, при этом ответ организма контролируется индивидуальной генетической программой. Ряд исследователей утверждают, что N-нитрозамины обладают тератогенной, мутагенной и канцерогенной активностью [1, 2, 4, 6, 7]. Ген семейства цитохрома *CYP1A1* и родственные ему изоформы катализируют биоактивацию нитрозаминов в реакционноспособные электрофильные промежуточные

соединения, которые образуют аддукты ДНК, приводящие к канцерогенезу [8]. Матриксная металлопротеиназа 9 (желатиназа В) участвует в ремоделировании тканей, формировании многочисленных соматических заболеваний, в том числе центральной нервной системы, выполняет важную роль в ангиогенезе, метастазировании и прогрессировании рака, обладает как проапоптотической, так и антиапоптотической активностью [9, 10]. Проапоптотическая активность MMP9 обусловлена её способностью изменять состав внеклеточного матрикса. И наоборот, антиапоптотическая активность обусловлена расщеплением FAS-лиганда, активацией протеинкиназы В. Ядерный рецептор активатора пролиферации пероксисом PPAR α характеризуется способностью связываться со множеством лигандов, оказывает влияние на различные физиологические процессы в организме. Так, PPAR α , активируя сигнальные пути MAPK (mitogen-activated protein kinase, митоген-активируемая протеинкиназа), участвует в регуляции апоптоза и клеточной дифференцировке, играет важную роль в энергетическом обмене, метаболизме и клеточном воспалении [11].

На сегодняшний день накоплены обширные сведения с различной доказательной базой о высоком риске нарушения здоровья от избыточного воздействия нитратов, поступающих в организм с питьевой водой. Вместе с тем остаются нерешёнными задачи по своевременному выявлению и предупреждению нарушений здоровья у детского населения геохимической провинции с повышенным содержанием нитратов. Очевидно, на современном этапе в области медико-биологических наук требуются дополнительные сведения об особенностях иммунного ответа и генетического профиля у детей в условиях нитратной геохимической провинции, что обуславливает актуальность настоящего исследования.

Цель исследования. Изучить особенности иммунного статуса и генетического профиля детского населения нитратной геохимической провинции (на примере Пермского края).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнено одномоментное (поперечное) исследование с соблюдением этических требований Хельсинкской декларации ВМА (Всемирная медицинская ассоциация). До начала исследовательской работы получено одобрение локального этического комитета федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН») Роспотребнадзора. Проведено углублённое обследование 78 детей дошкольного возраста, проживающих на территориях с различным содержанием нитратов в питьевой воде и посещающих детские дошкольные учреждения (ДДУ), расположенные на данных территориях. В группу сравнения включены 43 ребёнка (средний возраст

5,6±0,2 лет), потребляющие питьевую воду удовлетворительного качества по содержанию нитратов из подземных источников. Группу наблюдения составили 35 детей (средний возраст 5,4±0,3 лет), потребляющие питьевую воду из подземных источников питьевого водоснабжения с повышенным содержанием нитратов. Критерии включения в исследование: возраст 5–7 лет, принадлежность к группе здоровья I и II, отсутствие указаний о приёме иммунотропных препаратов за последние 6 месяцев, подписанная форма информационного согласия законных представителей детей на участие в исследовании. Критерии исключения: принадлежность к группе здоровья III и IV, участие детей в другом исследовании. Обследуемые дети группы наблюдения и группы сравнения проживали в условиях, соответствующих гигиеническим требованиям.

Исследования водопроводной воды на территории наблюдения и территории сравнения включали определение нитратов в соответствии ПНД Ф (природоохранные нормативные документы федеративные) 14.1:2:4.157–99 (с применением системы капиллярного электрофореза «Капель», Россия). В биосредах (кровь, моча) детей определяли массовые концентрации N-нитрозаминов и нитрат-ионов согласно МУК (методические указания) 4.1.3479–17, ПНД Ф 14.1:2:4.157–99 (газовый хроматограф Agilent 7890A, USA, система капиллярного электрофореза «Капель», Россия).

Технологией проточной цитометрии выполнена оценка показателей, характеризующих иммунный статус: субпопуляции лимфоцитов – CD3⁺CD16⁺CD56⁺ (CD, cluster of differentiation, кластер дифференцировки; natural killer T cells, натуральные киллерные Т-клетки, NKT), CD3⁺CD25⁺, CD4⁺CD25⁺CD127[–] (regulatory cells, регуляторные клетки, Treg), CD3⁺CD95⁺ (FAS), внутриклеточные белки — p53, bax, bcl-2, показатели апоптоза — Annexin V-FITC*PI[–] (ранний апоптоз) (Annexin V-fluorescein isothiocyanate (FITC)/propidium iodide (PI); Аннексин V-флуоресцеин-изотиоцианат/пропидий йодид), Annexin V-FITC*PI⁺ (поздний апоптоз и/или некроз) (прибор FACSCalibur «Becton Dickinson», USA; реагенты «Becton Dickinson», USA). В качестве биоматериала использована суспензия мононуклеарных клеток периферической крови, выделенных путём центрифугирования в градиенте плотности фикол-верографин. Уровень интерлейкина-17 (IL-17) в сыворотке крови изучен методом иммуноферментного анализа (прибор Sunrise «Tecan», Austria; тест-системы «Вектор-Бест», Россия).

Полиморфизм генов кандидатов оценивался методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с оценкой аллельной дискриминации, биоматериалом являлся буккальный эпителий (прибор BioRAD CFX96, USA; реагенты ООО «Синтол», Россия). Исследованы особенности вариаций однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов: *CYP1A1* (rs1048943) (цитохром P450), *MMP9* (rs17576) (матриксная металлопротеиназа), *PPARD* (rs2016520) (рецептор D активатора пролиферации

пероксисом). Статистический анализ генов кандидатов выполнен при помощи мультипликативной, общей, доминантной и рецессивной моделей наследования, с расчётом показателей хи-квадрат (χ^2), *OR* — оценка шансов, *CI* — доверительный интервал в программе SNPstats.

Процедуры статистического анализа данных осуществляли с использованием пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA). Для проверки статистических гипотез о виде распределения был применен критерий Колмогорова–Смирнова. Во всех случаях распределение признаков соответствовало закону нормального распределения. Для проверки нулевых гипотез о равенстве средних значений между двумя независимыми группами применялся *t*-критерий Стьюдента. При описании данных использовали среднее арифметическое значение, стандартную ошибку средней арифметической ($M \pm m$) и 95%-ный доверительный интервал для среднего (95% ДИ). Для установления вероятностной причинно-следственной связи «химический фактор в крови–показатель иммунного статуса» использован простой логистический регрессионный анализ. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Если значение *p* было меньше 0,001, то *p* указывали в формате *p* < 0,001.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке качества хозяйственно-питьевого водоснабжения обнаружены превышения ПДК (предельно-допустимая концентрация) по нитратам в пробах, отобранных на территории наблюдения. Доля нестандартных проб по содержанию нитратов составила 33,3%. Максимальная концентрация нитратов в питьевой воде составила 54,1 мг/дм³ (1,2 ПДК). Установлено, что на территории наблюдения среднее содержание нитратов в питьевой воде (31,17±3,12 мг/дм³) статистически значимо (*t*=6,09, *p* < 0,001) в 2,8 раза превышает значения, выявленные на территории сравнения (11,03±1,10 мг/дм³). Установлено, что у детей с территории, характеризующейся повышенным содержанием нитратов в воде централизованной системы хозяйственно-питьевого водоснабжения, в крови статистически значимо (*p* < 0,05) в 2,3 раза повышено содержание N-нитрозодиэтиламина, а в моче в 1,6 раза содержание нитрат-иона относительно значений, выявленных у детей, проживающих на территории, характеризующейся удовлетворительным качеством питьевой воды по содержанию нитратов (табл. 1). Данные химико-аналитического исследования свидетельствуют об идентификации в моче детей группы наблюдения N-нитрозодиметиламина (0,01±0,002 мкг/мл) и N-нитрозодиэтиламина (0,0005±0,00013 мкг/мл), которые в норме не должны обнаруживаться.

У детей, проживающих в условиях нитратной геохимической провинции, статистически значимо (*p* < 0,05) в 1,3 раза снижено количество NKT-лимфоцитов

Таблица 1. Содержание химических соединений в биосредах у детского населения, $M \pm m$ **Table 1.** Concentrations of chemical compounds in biological fluids in the pediatric population, $M \pm m$

Контаминант Contaminant	Группа сравнения Comparison group	Группа наблюдения Observation group	t	p
Контаминант в крови, мкг/мл Blood contaminant, µg /ml				
N-нитрозодиметиламин N-nitrosodimethylamine	0,00014±0,00007	0,00018±0,00004	0,50	0,983
N-нитрозодиэтиламин N-nitrosodiethylamine	0,0008±0,0003	0,0018±0,0004	2,00	0,049
Контаминант в моче, мкг/мл Contaminant in urine, µg /ml				
Нитрат-ион Nitrate ion	16,68±2,23	26,11±4,61	2,05	0,044

Примечание: M — среднее арифметическое значение; m — стандартная ошибка средней арифметической.

Note: M — arithmetic mean; m — standard error of the arithmetic mean.

по сравнению с результатами, полученными у детей, проживающих на территории с удовлетворительным качеством питьевой воды по содержанию нитратов (табл. 2). Установлено, что у детей, потребляющих некачественную питьевую воду, статистически значимо ($p < 0,05$) в среднем в 1,3 раза повышается абсолютное число $CD3^+CD25^+$ -лимфоцитов, содержание $CD3^+CD95^+$ -лимфоцитов (по

относительной и абсолютной величинам) по сравнению со значениями, выявленными у детей, потребляющих качественную питьевую воду. Оценка показателей иммунного статуса по результатам наших исследований продемонстрировала статистически значимое ($p < 0,05$) повышение (в 6,7 раза) концентрации IL-17 и в 2 раза содержание $\alpha\alpha$ у детей группы наблюдения по отношению

Таблица 2. Сравнительный анализ изменений показателей иммунного статуса у детей нитратной геохимической провинции**Table 2.** Comparative analysis of changes in the parameters of the immune status in children from the nitrate geochemical province

Показатели Indicators	Группа сравнения Comparison group		Группа наблюдения Observation group		t	p
	$M \pm m$	95% ДИ 95% CI	$M \pm m$	95% ДИ 95% CI		
NKT, %	15,00±1,21	13,63–16,79	11,26±0,72	9,98–12,42	2,66	0,009
NKT, $10^9/\text{дм}^3$ NKT, $10^9/\text{дм}^3$	0,45±0,04	0,39–0,51	0,34±0,03	0,29–0,39	2,20	0,030
Treg, %	2,04±0,66	1,50–2,28	1,43±0,02	1,12–1,73	0,88	0,379
$CD3^+CD25^+$, %	5,89±0,35	5,43–6,35	7,08±0,63	6,05–8,11	1,62	0,105
$CD3^+CD25^+$, $10^9/\text{дм}^3$ $CD3^+CD25^+$, $10^9/\text{дм}^3$	0,17±0,01	0,15–0,18	0,20±0,01	0,18–0,23	2,12	0,039
$CD3^+CD95^+$, %	9,58±0,84	8,49–10,67	12,2±0,78	11,94–12,46	2,29	0,025
$CD3^+CD95^+$, $10^9/\text{дм}^3$ $CD3^+CD95^+$, $10^9/\text{дм}^3$	0,25±0,01	0,23–0,27	0,36±0,02	0,32–0,40	4,92	<0,001
p53, %	0,38±0,09	0,30–0,46	0,49±0,08	0,46–0,52	0,78	0,437
$\alpha\alpha$, %	5,48±0,46	4,69–6,27	10,94±3,20	8,38–13,50	2,95	0,005
IL17, $\text{пг}/\text{см}^3$ IL17, $\text{пг}/\text{см}^3$	1,52±0,14	1,46–1,58	9,85±2,68	7,94–11,76	3,10	0,002
Annexin V-FITC-PI ⁺ , %	0,28±0,07	0,19–0,37	1,20±0,12	1,02–1,38	5,89	<0,001
Annexin V-FITC-PI ⁺ , %	3,48±0,60	2,79–4,17	9,97±0,63	9,03–10,91	7,22	<0,001

Примечание: M — среднее арифметическое значение; m — стандартная ошибка средней арифметической; ДИ — доверительный интервал; NKT — натуральные киллерные Т-клетки; Treg — регуляторные клетки.

Note: M — arithmetic mean; m — standard error of the arithmetic mean; CI — confidence interval; NKT — natural killer T cells; Treg — regulatory cells.

к результатам, зафиксированным у детей группы сравнения. Среднегрупповое содержание bcl-2, идентифицированное у детей группы наблюдения (0,59 (0,41;0,76), %), не имело достоверных различий ($p > 0,05$) с результатами, зафиксированными у обследуемых группы сравнения (2,08 (0,56;3,50), %). Обнаружено, что у детей, потребляющих питьевую воду с избыточным содержанием нитратов, статистически значимо ($p < 0,001$) в 4,3 раза повышено процентное содержание Annexin V-FITC+PI⁺-лимфоцитов и в 2,9 Annexin V-FITC+PI⁺-лимфоцитов относительно аналогичных показателей у детей, потребляющих питьевую воду, соответствующую гигиеническим нормативам по содержанию нитратов. Таким образом, у детей группы наблюдения отмечается выраженная инициация FAS-зависимых и митохондриальных апоптотических событий, а также активация клеточной гибели по пути некроза.

По результатам оценки вероятностной причинно-следственной связи установлена зависимость повышения абсолютного числа CD3⁺CD25⁺-лимфоцитов ($b_0 = -2,85$; $b_1 = 899,28$; $F = 109,74$; $R^2 = 0,46$; $p < 0,001$) от содержания в крови N-нитрозодиметиламина, выявлена статистически значимая вероятность снижения содержания регуляторных клеток ($b_0 = -2,32$; $b_1 = 1515,55$; $F = 81,35$; $R^2 = 0,38$; $p < 0,001$) и уровня bcl-2 ($b_0 = 1,56$; $b_1 = 2410,7$; $F = 172,98$; $R^2 = 0,57$; $p < 0,001$) при контаминации биосред N-нитрозодиметиламинами. Установлена статистически значимая зависимость, указывающая на повышение концентрации IL-17 ($b_0 = -2,05$; $b_1 = 205,48$; $F = 385,79$; $R^2 = 0,74$; $p < 0,001$) в присутствии в крови N-нитрозодиэтиламина. Оценка вероятностных причинно-следственных связей подтверждает процессы избыточной ранней клеточной

активации, дисрегуляцию митохондриальной функции, нарушение иммунорегуляторных процессов в условиях экспозиции нитратами.

Дети, проживающие на территории нитратной геохимической провинции и употребляющие воду с избыточным содержанием нитратов, характеризуются наличием достоверного риска развития генетически опосредованных метаболических нарушений, ассоциированных с полиморфизмом генов (табл. 3–5).

Полученные результаты и их статистическая обработка позволила выделить ключевые полиморфизмы кандидатных генов: дельта рецептора *PPARD* (rs2016520) A/G, активируемого пролифераторами пероксисом, синтезируемого в печени, способствующего ангиогенезу опухоли (типичная гомозигота, мультипликативная модель: $OR = 2,70$; 95% ДИ=1,44–5,04, $p = 0,001$); гена детоксикации первой фазы цитохрома р450 *CYP1A1* (rs1048943) (типичная гомозигота, мультипликативная модель: $OR = 3,08$; 95% ДИ=1,28–7,43, $p = 0,009$), гена матриксной металлопротеиназы *MMP9* (rs17576), генетические варианты которого связаны с коллагенопатиями, пролиферативными процессами в печени и поджелудочной железе (гетерозигота AG, общая модель: $OR = 2,14$; 95% ДИ=1,14–4,01, $p = 0,015$); транскрипционного фактора *BRCA1* G/A (rs3950989) (гетерозигота, $OR = 2,02$; 95% ДИ=0,96–4,25, $p = 0,043$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что в условиях избыточного поступления нитратов с питьевой водой формируются предпосылки

Таблица 3. Результаты генетического обследования детей, проживающих на территории нитратной геохимической провинции

Table 3. Results of the genetic examination of children living in the territory of the nitrate geochemical province

Ген Gene		BRCA1	CYP1A1	PPARD	MMP9
rs		3950989	1048943	2016520	17576
Гомозигота 1 Homozygote 1		G/G	A/A	A/A	A/A
Гетерозигота Heterozygote		G/A	A/G	A/G	A/G
Гомозигота 2 Homozygote 2		A/A	G/G	G/G	G/G
Группа наблюдения Observation group	Гомозигота 1, % Homozygote 1, %	27,9	90,9	81,8	33,8
	Гетерозигота, % Heterozygote, %	58,1	9,1	15,6	57,1
	Гомозигота 2, % Homozygote 2, %	14,0	0,0	2,6	9,1
	Аллель 1, % Allele 1, %	57,0	95,5	89,6	62,3
	Аллель 2, % Allele 2, %	43,0	4,6	10,4	37,7
Группа сравнения Comparison group	Гомозигота 1, % Homozygote 1, %	45,4	75,6	58,1	50,0
	Гетерозигота, % Heterozygote, %	40,7	23,3	36,1	38,4
	Гомозигота 2, % Homozygote 2, %	14,0	1,2	5,8	11,6
	Аллель 1, % Allele 1, %	65,7	87,2	76,2	69,2
	Аллель 2, % Allele 2, %	34,3	12,8	23,8	30,8

Таблица 4. Мультипликативная модель наследования генов кандидатов
Table 4. Multiplicative model of inheritance of candidate genes

Показатели Indicators	Ген Gene			
	<i>BRCA1</i>	<i>CYP1A1</i>	<i>PPARD</i>	<i>MMP9</i>
rs	3950989	1048943	2016520	17576
χ^2	1,87	6,81	10,18	1,70
<i>p</i>	0,1719	0,0090	0,0014	0,1927
<i>OR</i> Аллель 1 <i>OR</i> Allele 1	0,69	3,08	2,70	0,74
<i>CI</i> 95–	0,41	1,28	1,44	0,47
<i>CI</i> 95+	1,18	7,43	5,04	1,17
<i>OR</i> Аллель 2 <i>OR</i> Allele 2	1,45	0,32	0,37	1,36
<i>CI</i> 95–	0,85	0,13	0,20	0,86
<i>CI</i> 95+	2,46	0,78	0,69	2,15

Примечание: χ^2 — критерий хи-квадрат; *OR* — отношение шансов; *CI* — доверительный интервал.
Note: χ^2 — chi-squared test value; *OR* — odds ratio; *CI* — confidence interval.

Таблица 5. Общая модель наследования генов кандидатов
Table 5. General model of inheritance of candidate genes

Показатели Indicators	Ген Gene			
	<i>BRCA1</i>	<i>CYP1A1</i>	<i>PPARD</i>	<i>MMP9</i>
rs	3950989	1048943	2016520	17576
χ^2	4,08	6,97	10,71	5,81
<i>p</i>	0,0434	0,0083	0,0011	0,0159
<i>OR</i> Гомозигота 1 <i>OR</i> Homozygote 1	0,47	3,23	3,24	0,51
<i>CI</i> 95–	0,21	1,29	1,58	0,27
<i>CI</i> 95+	1,03	8,10	6,66	0,96
<i>OR</i> Гетерозигота <i>OR</i> Heterozygote	2,02	0,33	0,33	2,14
<i>CI</i> 95–	0,96	0,13	0,15	1,14
<i>CI</i> 95+	4,25	0,83	0,70	4,01
<i>OR</i> Гомозигота 2 <i>OR</i> Homozygote 2	1,00	–	0,43	0,76
<i>CI</i> 95–	0,35	–	0,08	0,27
<i>CI</i> 95+	2,88	–	2,29	2,11

Примечание: χ^2 — критерий хи-квадрат; *OR* — отношение шансов; *CI* — доверительный интервал.
Note: χ^2 — chi-squared test value; *OR* — odds ratio; *CI* — confidence interval.

иммунной дисфункции, одним из проявлений которой может быть нарушение апоптоза [12, 13]. Апоптоз — это физиологический процесс, необходимый для поддержания гомеостатического баланса между пролиферацией клеток и их гибелью. Дерегуляция иммунного ответа, характеризующаяся либо ингибированием, либо активацией клеточной гибели, часто является причиной развития иммунопролиферативных заболеваний или иммунодефицитных состояний. Летальная программа клетки строго

регулируется взаимозависимыми внутриклеточными сигналами каскадами, энергетическим потенциалом митохондрии, балансом апоптотических и антиапоптотических стимулов, особенностями микроокружения клетки и её генома.
Субпопуляции NKT-лимфоцитов и Treg-лимфоцитов в значительной мере определяют вариабельность противоопухолевого иммунитета, а их иммунорегуляторные функции модулируются их микроокружением. NKT-клетки

способны изменять направленность иммунного ответа за счёт возможности секретировать Th1 (Т-хелпер 1 типа), Th2, Th17 или Treg ассоциированные цитокины. Однако механизмы такого переключения, в том числе под действием химических факторов, не установлены и продолжают активно изучаться. Антигенспецифическая цитотоксичность NKT-клеток осуществляется с помощью сигналов, полученных при взаимодействии с системой FAS/FASL [14]. CD95-опосредованные сигналы приводят к активации инициаторной каспазы-8, которая участвует в запуске рецепторопосредованного (внешнего) и митохондриального (внутреннего) пути апоптоза. FAS-рецептор и каспаза-8 отвечают за формирование сигнального комплекса DISC (death inducing signalling complex, сигнальный комплекс, индуцирующий гибель), опосредующего экстернализацию фосфатидилсерина. Полученные нами результаты демонстрируют, что в ответ на апоптотические стимулы происходит повышение количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD95. В дальнейшем FAS-индуцированная активация каспазы-8 значительно усиливает апоптоз, что позволяет предположить, что избыток нитратов в организме повышает чувствительность клетки к рецепторопосредованному апоптозу. Гибель клеток, опосредованная рецептором смерти, является формой апоптоза, при которой активация каспазного каскада возможна без участия митохондрии. Между тем существуют доказательства взаимодействия и перекрёстного регулирования различных механизмов клеточной гибели. Так, на уровне каспазы-8 внешний и внутренний пути апоптоза могут пересекаться [15]. Не имея ферментативной активности FAS между тем способен запускать разные внутриклеточные каскады, в том числе NF-κB-путь (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, ядерный фактор κB) или MAPK-киназные механизмы регуляции клеточной гибели, вызывая некроз или апоптоз. Показана роль арилуговодородного рецептора (AhR) в активации ферментов цитохрома P450 (изоформа *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*), регуляции FAS-зависимого и p53-контролируемого апоптоза [1]. В зависимости от химической природы лиганда AhR принимает участие в активации либо Treg, либо Th17, что в ряде случаев обуславливает нарушение соотношения Treg/Th17 [16]. Т-хелперы 17-го типа являются основными продуцентами IL-17, именно через данный цитокин лимфоциты проявляют свои эффекторные функции [17, 18]. Полагают, что концентрация интерлейкина-17 в значительной мере отражает количественное содержание Th17, характеризуя дисбаланс в системе Treg/Th17 [19]. Результаты математического моделирования, представленные в данной работе, подтверждают нарушения взаимоотношения реципрокного характера регуляторных клеток и Т-хелперов 17, проявляющиеся формирующейся тенденцией снижения процентного содержания Treg и дальнейшим увеличением секреции IL-17 в условиях экспозиции нитрозамином. Согласно литературным данным, производные нитратов (N-нитрозодиметиламина

и N-нитрозодиэтиламина) способны вызывать гиперпродукцию IL-17 и повышать экспрессию *baх*, тем самым индуцируя каскад апоптотических и некротических событий [20]. Оценка данных, полученных в настоящем исследовании, указывающих на модифицирующее воздействие нитратов на цитокиновый профиль и митохондриальную активность, в значительной степени согласуется с результатами других исследователей. Члены семейства белков *bcl-2* обладают как про-, так и антиапоптотической активностью, доказана их роль в контроле клеточной гибели. Прямое связывание *bcl-2* с белком *baх* ингибирует проапоптотический эффект последнего. Однако дисбаланс в семействе *bcl-2* повышает вероятность активации митохондриальных апоптотических событий и/или падение митохондриального потенциала, опосредуя гибель клетки по пути некроза. Согласно данным последнего десятилетия, митохондрии — это не только источник энергообеспечения клетки, но триггерный, сигнальный и регуляторный центр. Установлено, что транскрипционный фактор p53 вызывает гиперэкспрессию *baх* и угнетение активности *bcl-2*, а также повышает экспонирование рецептора FAS на клеточной мембране, таким образом, создавая условия для развития p53-независимого апоптоза [21, 22]. В настоящем исследовании не обнаружены достоверные межгрупповые различия по уровню p53 и *bcl-2*, что объясняется взаиморегулирующими связями между данными белками [23]. Однако установленная зависимость снижения уровня антиапоптотического белка от концентрации N-нитрозодиметиламина в крови свидетельствует о нарушении запрограммированной процедуры клеточной гибели в присутствии токсиканта в организме. Идентифицированное в данном исследовании у детей группы наблюдения повышение уровня маркера апоптоза *baх* на 53% относительно значений, идентифицированных у детей группы сравнения, свидетельствует об интенсификации клеточной гибели в условиях избыточного содержания нитратов в биосредах. Установлено, что в условиях экспозиции нитрозосоединениями наблюдаются нарушения энергетического обеспечения клетки, запуск апоптоза и включение альтернативного пути гибели клетки — некроза. Решающее значение для запуска и реализации каскадных нарушений апоптоза в условиях экспозиции нитратами играют индивидуальные особенности нуклеотидных замов в кандидатных генах. Наблюдаемая комбинация полиморфизмов ключевых генов формирует патологический сценарий замедления клеточной гибели: так гетерозигота AG гена матричной металлопротеиназы *MMP9* (rs17576) частично отменяет ремоделинг структур внеклеточного матрикса фермента желатиназы В, участвующей в тканевом обновлении; гетерозигота GA транскрипционного фактора *BRCA1* G/A (rs3950989), ассоциированная с опухолеобразованием; типичная гомозигота AA D-рецептора *PPARδ* A/G, активируемого пролифераторами пероксисом, ассоциирована с повышенной интенсивностью обменных процессов, истощением, опухолевым ангиогенезом;

типичная гомозигота AA гена детоксикации первой фазы цитохрома р450 *CYP1A1* (rs1048943) сопряжена со слабой экспрессией фермента и неэффективностью метаболизма стабильных органических ядов, в том числе нитрозаминов. Нарушения клеточной гибели, ассоциированные с нитратным загрязнением питьевой воды и полиморфизмом кандидатных генов, могут служить причиной развития иммуноопосредованных состояний, в том числе онкопролиферативных, среди детского населения, длительно потребляющего такую воду.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что хроническая низкоуровневая экспозиция нитратами с питьевой водой формирует избыточное содержание в крови N-нитрозодиэтиламина, нитрат-иона и N-нитрозоаминов в моче, что обуславливает особенности иммунного ответа: угнетение процессов иммунорегуляции (дефицит NKT-лимфоцитов, нарушение соотношения Treg/Th17), дисбаланс в системе белков bcl-2, контролирующего митохондриальный апоптоз (гиперпродукция bax), повышение пролиферативного потенциала и высокая готовность лимфоцитов к вступлению в апоптоз, усиление передачи апоптогенного сигнала с участием мембранных рецепторов (гиперэкспрессия CD25⁺ и FAS), интенсификация клеточной гибели (увеличение содержания Annexin V-FITC⁺PI⁻-лимфоцитов и Annexin V-FITC⁺PI⁺-лимфоцитов), что на фоне полиморфизма кандидатных генов, отвечающих за детоксикацию первой фазы (метаболизм *CYP1A1* (rs1048943), пролиферацию и апоптоз (*MMP9* (rs17576); *BRCA1* (rs3950989)), дифференцировку клеток (*PPARD* (rs2016520)), повышает в 2,02–3,08 (OR) раза риск возникновения нарушений здоровья детского населения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ward M.H., Jones R.R., Brender J.D., et al. Drinking water nitrate and human health: an updated review // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018. Vol. 15, N 7. P. 1557. doi: 10.3390/ijerph15071557
2. Buller I.D., Patel D.M., Weyer P.J., et al. Ingestion of nitrate and nitrite and risk of stomach and other digestive system cancers in the Iowa women's health study // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021. Vol. 18, N 13. P. 6822. doi: 10.3390/ijerph18136822
3. Бывалец О.А., Зуборева Е.Ю. Метаболизм нитратов в организме человека // *Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: физика и химия*. 2013. № 2. С. 82–87.
4. Garcia-Torres E., Perez-Morales R., Gonzalez-Zamora A., Calleros-Rincón E.Y. Subclinical hypothyroidism in families due to chronic consumption of nitrate-contaminated water in rural areas with intensive livestock and agricultural practices in Durango, Mexico // *Water*. 2022. Vol. 14, N 3. P. 282. doi: 10.3390/w14030282
5. van Breda S.G., Mathijs K., Sági-Kiss V., et al. Impact of high drinking water nitrate levels on the endogenous formation of

Таким образом, у детей, потребляющих питьевую воду из подземных источников питьевого водоснабжения с повышенным содержанием нитратов (1,2 ПДК), выявлены ранние признаки дисбаланса показателей иммунорегуляции, ассоциированные с контаминацией биосред нитратами и полиморфизмом кандидатных генов, что обуславливает риск формирования пролиферативных процессов на фоне дисбаланса программированной клеточной гибели и нарушенного контроллинга генов за опухолеобразованием.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. О.В. Долгих внёс существенный вклад в концепцию исследования и интерпретацию данных, окончательно утвердил присланную в редакцию рукопись; Д.Г. Дианова внесла существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретацию данных, подготовила первый вариант статьи; О.А. Казакова выполнила статистический анализ полученных результатов, внесла существенный вклад в анализ данных.

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

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. O.V. Dolgikh made a significant contribution to the concept of research and interpretation of data, approved the final version of the manuscript submitted to the editorial office; D.G. Dianova made a significant contribution to the concept and design of the study, analysis and interpretation of data, prepared the first draft of the article; O.A. Kazakova performed a statistical analysis of the results, made a significant contribution to data analysis.

Funding sources. The authors declare no external funding.

Competing interests. No conflict of interest.

- apparent N-nitroso compounds in combination with meat intake in healthy volunteers // *Environmental Health*. 2019. Vol. 18. P. 87. doi: 10.1186/s12940-019-0525-z
6. Essien E.E., Abasse K.S., Cote A., et al. Drinking-water nitrate and cancer risk: A systematic review and meta-analysis // *Archives of Environmental & Occupational Health*. 2022. Vol. 77, N 1. P. 51–67. doi: 10.1080/19338244.2020.1842313
7. Stayner L.T., Schullehner J., Semark B.D., et al. Exposure to nitrate from drinking water and the risk of childhood cancer in Denmark // *Environment International*. 2021. Vol. 155. P. 106613. doi:10.1016/j.envint.2021.106613
8. Sharma V., Singh R. A review on mechanism of nitrosamine formation, metabolism and toxicity in *In Vivo* // *International Journal of Toxicological and pharmacological research*. 2014. Vol. 6, N 4. P. 86–96.
9. St-Pierre Y., van Themsche C., Esteve P.O. Emerging Features in the Regulation of MMP-9 Gene Expression for the Development of Novel Molecular Targets and Therapeutic Strategies // *Current Drug Targets — Inflammation & Allergy*. 2003. Vol. 2, N 3. P. 206–215. doi: 10.2174/1568010033484133

10. Rybakowski J.K. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP9) – A Mediating Enzyme in Cardiovascular Disease, Cancer, and Neuropsychiatric Disorders. Hypothesis // *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. 2009. Vol. 2009. P. 904836. doi: 10.1155/2009/904836
11. Martin-Martin N., Zabala-Letona A., Fernandez-Ruiz S., et al. PPAR δ Elicits Ligand-Independent Repression of Trefoil Factor Family to Limit Prostate Cancer Growth // *Cancer Research*. 2018. Vol. 78, N 2. P. 399–409. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0908
12. Picetti R., Deeney M., Pastorino S., et al. Nitrate and nitrite contamination in drinking water and cancer risk: A systematic review with meta-analysis // *Environmental Research*. 2022. Vol. 210. P. 112988. doi: 10.1016/j.envres.2022.112988
13. Chambers T., Douwes J., Mannetje A., et al. Nitrate in drinking water and cancer risk: the biological mechanism, epidemiological evidence and future research // *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. 2022. Vol. 46, N 2. P. 105–108. doi: 10.1111/1753-6405.13222
14. Krijgsman D., Hokland M., Kuppen P.J.K. The role of natural killer t cells in cancer-a phenotypical and functional approach // *Frontiers in Immunology*. 2018. Vol. 9. P. 367. doi: 10.3389/FIMMU.2018.00367
15. Онищенко Н.А., Гоникова З.З., Никольская А.О., и др. Программируемая гибель клеток и заболевания печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022. Т. 24, № 1. С. 72–88. doi: 10.15825/1995-1191-2022-1-72-88
16. Cannon A.S., Nagarkatti P.S., Nagarkatti M. Targeting AhR as a novel therapeutic modality against inflammatory diseases // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, N 1. P. 288. doi: 10.3390/ijms23010288
17. Brembilla N.C., Boehncke W.-H. Revisiting the interleukin 17 family of cytokines in psoriasis: pathogenesis and potential targets for innovative therapies // *Frontiers in Immunology*. 2023. Vol. 14. P. 1186455. doi: 10.3389/fimmu.2023.1186455
18. Oliveira A., Augustin S., Benlloch S., et al. The Essential Role of IL-17 as the Pathogenetic Link between Psoriasis and Metabolic-Associated Fatty Liver Disease // *Life*. 2023. Vol. 13, N 2. P. 419. doi: 10.3390/life13020419
19. Ge Y., Huang M., Yao Y.M. Biology of Interleukin-17 and Its Pathophysiological Significance in Sepsis // *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 11. P. 1558. doi: 10.3389/fimmu.2020.01558
20. Fishbein A., Hammock B.D., Serhan C.N., Panigrahy D. Carcinogenesis: Failure of resolution of inflammation? // *Pharmacology & Therapeutics*. 2021. Vol. 218. P. 107670. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107670
21. Zhang L., Gao W., Keohavong P. Analysis of mutations in K-ras and p53 genes in sputum and plasma samples // *Methods in Molecular Biology*. 2020. Vol. 2102. P. 373–394. doi: 10.1007/978-1-0716-0223-2_22
22. Qian S., Wei Z., Yang W., et al. The role of BCL-2 family proteins in regulating apoptosis and cancer therapy // *Frontiers in Oncology*. 2022. Vol. 12. P. 985363. doi: 10.3389/fonc.2022.985363
23. Yakubu O.F., Metibemu D.S., Adelani I.B. et al. Annona senegalensis extract demonstrates anticancer properties in N-diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma in male Wistar rats // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020. Vol. 131. P. 110786. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110786

REFERENCES

1. Ward MH, Jones RR, Brender JD, et al. Drinking water nitrate and human health: an updated review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018;15(7):1557. doi: 10.3390/ijerph15071557
2. Buller ID, Patel DM, Weyer PJ, et al. Ingestion of nitrate and nitrite and risk of stomach and other digestive system cancers in the Iowa women's health study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(13):6822. doi: 10.3390/ijerph18136822
3. Byvalets OA, Zuboreva EYu. Metabolism of nitrates in the human body. *Izvestija Jugo-Zapadnogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: fizika i himija*. 2013;(2):82–87. (In Russ).
4. Garcia-Torres E, Perez-Morales R, Gonzalez-Zamora A, Calleros-Rincón EY. Subclinical hypothyroidism in families due to chronic consumption of nitrate-contaminated water in rural areas with intensive livestock and agricultural practices in Durango, Mexico. *Water*. 2022;14(3):282. doi: 10.3390/w14030282
5. van Breda SG, Mathijs K, Sagi-Kiss V, et al. Impact of high drinking water nitrate levels on the endogenous formation of apparent N-nitroso compounds in combination with meat intake in healthy volunteers. *Environmental Health*. 2019;18:87. doi: 10.1186/s12940-019-0525-z
6. Essien EE, Abasse KS, Cote A, et al. Drinking-water nitrate and cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Environmental & Occupational Health*. 2022; 77(1):51–67. doi: 10.1080/19338244.2020.1842313
7. Stayner LT, Schullehner J, Semark BD, et al. Exposure to nitrate from drinking water and the risk of childhood cancer in Denmark. *Environment International*. 2021;155:106613. doi:10.1016/j.envint.2021.106613
8. Sharma V, Singh R. A review on mechanism of nitrosamine formation, metabolism and toxicity in *In Vivo*. *International Journal of Toxicological and Pharmacological Research*. 2014;6(4):86–96.
9. St-Pierre Y, van Themsche C, Esteve PO. Emerging Features in the Regulation of MMP-9 Gene Expression for the Development of Novel Molecular Targets and Therapeutic Strategies. *Current Drug Targets — Inflammation & Allergy*. 2003;2(3): 206–215. doi: 10.2174/1568010033484133
10. Rybakowski JK. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP9) – A Mediating Enzyme in Cardiovascular Disease, Cancer, and Neuropsychiatric Disorders. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. 2009;2009:904836. doi: 10.1155/2009/904836
11. Martin-Martin N, Zabala-Letona A, Fernandez-Ruiz S, et al. PPAR δ Elicits Ligand-Independent Repression of Trefoil Factor Family to Limit Prostate Cancer Growth. *Cancer Research*. 2018;78(2):399–409. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0908
12. Picetti R, Deeney M, Pastorino S, et al. Nitrate and nitrite contamination in drinking water and cancer risk: A systematic review with meta-analysis. *Environmental Research*. 2022;210:112988. doi: 10.1016/j.envres.2022.112988
13. Chambers T, Douwes J, Mannetje A, et al. Nitrate in drinking water and cancer risk: the biological mechanism, epidemiological

- evidence and future research. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. 2022;46(2):105–108. doi: 10.1111/1753-6405.13222
14. Krijgsman D, Hokland M, Kuppen PJK. The role of natural killer T cells in cancer — a phenotypical and functional approach. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:367. doi: 10.3389/FIMMU.2018.00367
15. Onishchenko NA, Gonikova ZZ, Nikolskaya AO, et al. Programmed cell death and liver diseases. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2022;24(1):72–88. (In Russ). doi: 10.15825/1995-1191-2022-1-72-88
16. Cannon AS, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Targeting AhR as a novel therapeutic modality against inflammatory diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(1):288. doi: 10.3390/ijms23010288
17. Brembilla NC, Boehncke WH. Revisiting the interleukin 17 family of cytokines in psoriasis: pathogenesis and potential targets for innovative therapies. *Frontiers in Immunology*. 2023;14: 1186455. doi: 10.3389/fimmu.2023.1186455
18. Oliveira A, Augustin S, Benlloch S, et al. The Essential Role of IL-17 as the Pathogenetic Link between Psoriasis and Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Life*. 2023;13(2):419. doi: 10.3390/life13020419
19. Ge Y, Huang M, Yao YM. Biology of Interleukin-17 and Its Pathophysiological Significance in Sepsis. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:1558. doi: 10.3389/fimmu.2020.01558
20. Fishbein A, Hammock BD, Serhan CN, Panigrahy D. Carcinogenesis: Failure of resolution of inflammation? *Pharmacology & Therapeutics*. 2021;218:107670. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107670
21. Zhang L, Gao W, Keohavong P. Analysis of mutations in K-ras and p53 genes in sputum and plasma samples. *Methods in Molecular Biology*. 2020;2102:373–394. doi: 10.1007/978-1-0716-0223-2_22
22. Qian S, Wei Z, Yang W, et al. The role of BCL-2 family proteins in regulating apoptosis and cancer therapy. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:985363. doi: 10.3389/fonc.2022.985363
23. Yakubu OF, Metibemu DS, Adelani IB, et al. Annona senegalensis extract demonstrates anticancer properties in N-diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma in male Wistar rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;131:110786. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110786

ОБ АВТОРАХ

* **Долгих Олег Владимирович**, д-р мед. наук;
адрес: Российская Федерация, 614045, Пермь,
ул. Монастырская, д. 82;
ORCID: 0000-0003-4860-3145;
eLibrary SPIN: 8288-7995;
e-mail: oleg@fcrisk.ru

Дианова Дина Гумеровна, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-0170-1824;
eLibrary SPIN: 6494-1717;
e-mail: dianovadina@rambler.ru

Казакова Ольга Алексеевна;
ORCID: 0000-0002-0114-3930;
eLibrary SPIN: 5949-9235;
e-mail: chakina2011@yandex.ru

AUTHORS INFO

* **Oleg V. Dolgikh**, MD, Dr. Sci (Med.);
address: 82 Monastyrskaya st., 614045, Perm,
Russian Federation;
ORCID: 0000-0003-4860-3145;
eLibrary SPIN: 8288-7995;
e-mail: oleg@fcrisk.ru

Dina G. Dianova, MD, Dr. Sci (Med.);
ORCID: 0000-0002-0170-1824;
eLibrary SPIN: 6494-1717;
e-mail: dianovadina@rambler.ru

Olga A. Kazakova;
ORCID: 0000-0002-0114-3930;
eLibrary SPIN: 5949-9235;
e-mail: chakina2011@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco352559>

Физико-географическая обусловленность риска развития девиантного поведения

А.Б. Мулик¹, Ю.А. Шатыр², И.В. Улесикова¹, В.В. Юсупов^{1,3}, А.И. Зубенко¹,
А.Г. Соловьев⁴, Н.О. Назаров⁵

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

² Волгоградский государственный университет, Волгоград, Российская Федерация;

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁴ Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация;

⁵ Клиническая больница № 5, Волгоград, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Цель исследования. Определить потенциальную роль физических факторов окружающей среды в формировании предпосылок развития девиантного поведения в группах населения, объединённых территорией проживания.

Материал и методы. Теоретический этап работы был направлен на определение ключевых физико-географических факторов среды и оценку показателей социальной и криминальной напряжённости в 14 модельных регионах России. В полевом этапе работы участвовали 1815 студентов, мужчин и женщин 18–28-летнего возраста, представителей коренного населения модельных регионов. Психологический статус респондентов определяли посредством оценки показателей Фрайбургского многофакторного личностного опросника; акцентуаций характера, внушаемости, фрустрации, раздражительности, авантюристичности; векторов социальной активности и деструктивности; просоциальности/асоциальности; типа поведенческой активности (А–В). Выявление опыта потребления психоактивных веществ осуществляли путём самооценки испытуемых. Для статистической обработки данных применяли корреляционный анализ.

Результаты. Среднегодовая температура отрицательно связана с уровнем преступности ($p=0,012$), количеством абортов ($p=0,0001$), степенью алкоголизации ($p=0,004$), уровнем табакокурения ($p=0,011$) в социуме. С ростом среднегодовой температуры как у мужчин, так и у женщин увеличивается уровень потребления наркотических веществ ($p=0,05$ и $p=0,23$ соответственно), агрессивность спонтанная ($p=0,63$ и $p=0,024$), фрустрированность ($p=0,63$ и $p=0,024$), раздражительность ($p=0,068$ и $p=0,004$), асоциальность ($p=0,004$ и $p=0,247$). По мере снижения среднегодовой температуры как у мужчин, так и у женщин увеличивается разовая доза принимаемого алкоголя ($p=0,086$ и $p=0,033$ соответственно), внушаемость ($p=0,189$ и $p=0,049$), эмотивность ($p=0,21$ и $p=0,05$). Комфортность среды отрицательно связана с уровнем суицида ($p=0,039$) в социуме. Только у мужчин комфортность положительно связана с уровнем потребления наркотических веществ ($p=0,05$), агрессивностью реактивной ($p=0,024$), раздражительностью ($p=0,041$), асоциальностью ($p=0,011$), авантюристичностью ($p=0,001$), выраженностью кардиотипа А ($p=0,018$), а отрицательно — с политической активностью ($p=0,035$).

Заключение. Выявлена системность связей физико-географических условий среды с социальными, психологическими и поведенческими проявлениями девиаций среди населения России.

Ключевые слова: девиантное поведение; социальная напряжённость; криминальная напряжённость; физические факторы среды; географические факторы среды.

Как цитировать:

Мулик А.Б., Шатыр Ю.А., Улесикова И.В., Юсупов В.В., Зубенко А.И., Соловьев А.Г., Назаров Н.О. Физико-географическая обусловленность риска развития девиантного поведения // Экология человека. 2023. Т. 30, № 8. С. 623–637. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco352559>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco352559>

Physical and geographical correlates of deviant behavior

Alexander B. Mulik¹, Yulia A. Shatyr², Irina V. Ulesikova¹, Vladislav V. Yusupov^{1,3},
Alexander I. Zubenko¹, Andrey G. Soloviev⁴, Nikita O. Nazarov⁵

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russian Federation;

² Volgograd State University, Volgograd, Russian Federation;

³ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation;

⁴ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation;

⁵ Clinical Hospital N 5, Volgograd, Russian Federation

ABSTRACT

AIM: To study the potential role of physical environmental factors in the development of deviant behavior in population groups residing in different territories.

MATERIAL AND METHODS: At the initial phase of the study, we identified the key physical and geographical factors of the environment and assessed the indicators of social and criminal tension in 14 regions of Russia. In total, 1815 male and female students, aged 18–28 years, who were native residents of the selected regions, participated in the field research. During the field stage, the psychological state of the participants was assessed using the Freiburg multifactorial personality questionnaire. This assessment included evaluating character accentuations, suggestibility, frustration, irritability, adventurousness, as well as social activity and destructiveness. Additionally, the participants' «prosociality-asociality» and type of behavioral activity (A–B) were examined. The subjects' experience with psychoactive substances was self-reported. Associations between the variables were studied by correlation analysis.

RESULTS: The average annual temperature was inversely associated with crime rates ($p=0.012$), number of abortions ($p=0.0001$), degree of alcoholization ($p=0.004$), and the proportion of smokers ($p=0.011$) in the population. Positive correlations were observed between annual temperature, and the level of narcotic substances consumption ($p=0.05$ and $p=0.23$ for men and women, respectively), spontaneous aggressiveness ($p=0.63$ and $p=0.024$), frustration ($p=0.63$ and $p=0.024$), irritability ($p=0.068$ and $p=0.004$), asociality ($p=0.004$ and $p=0.247$). Lower temperatures were associated with, greater single dose of alcohol ($p=0.086$ and $p=0.033$ in men and women, respectively), suggestibility ($p=0.189$ and $p=0.049$), emotivity ($p=0.21$ and $p=0.05$). The comfort of the environment was inversely associated with suicide rates ($p=0.039$). In men, comfort was positively associated with consumption of narcotic substances ($p=0.05$), reactive aggressiveness ($p=0.024$), irritability ($p=0.041$), asociality ($p=0.011$), adventurism ($p=0.001$), and severity of cardiotype A ($p=0.018$) while political activity correlated inversely with comfort ($p=0.035$).

CONCLUSION: Our findings suggest that physical and geographical factors correlate with social, psychological and behavioral deviations among Russian students.

Keywords: deviant behavior; social tension; criminal tension; physical environment, geographic factors.

To cite this article:

Mulik AB, Shatyr YuA, Ulesikova IV, Yusupov VV, Zubenko AI, Soloviev AG, Nazarov NO. Physical and geographical correlates of deviant behavior. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2023;30(8):623–637. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco352559>

ВВЕДЕНИЕ

Эволюционное становление популяционных характеристик человека происходило на фоне устойчивых сочетаний разнообразных факторов природной среды, присутствующих на относительно изолированных, значительных по площади территориях. К наиболее значимым естественным факторам физической природы, стабильно существующим в истории развития человека, традиционно относят космические излучения, земной магнетизм, температуру и влажность воздуха, атмосферное давление, скорость ветра. Современные исследования влияния данных элементов внешней среды на жизнедеятельность человека выполняются, как правило, в естественных природных условиях их экстремального проявления или в режиме их моделирования.

Отечественные разработки этих вопросов в основном посвящены изучению состояния здоровья населения Европейского Севера, Западной и Восточной Сибири, Дальнего Востока, Северного Кавказа. Характеристика физических факторов природной среды чаще всего носит обобщённый характер, отражающий качественные параметры территории: «негативное воздействие климатогеографических факторов арктической зоны» [1], «холодный климат» [2], «горный и жаркий климат» [3], «жаркий и влажный климат» [4], «суровые климатогеографические характеристики» [5], «зоны биологического дискомфорта» [6]. В отдельных работах реализован предметный подход к систематизации геофизических и климатических параметров среды, способствующих девиантному поведению человека. Так, изучена специфика психоэмоционального реагирования человека на чрезвычайные температурные воздействия и значительные перепады атмосферного давления в условиях Арктики и в других регионах с дискомфортным климатом [7]. Представлен анализ временных и климатических переменных, ассоциированных с индивидуальным и популяционным риском суицидального поведения [8]. В ранее выполненных собственных исследованиях определена отрицательная связь алкоголизации населения России со среднегодовой температурой воздуха и длиной дня в зимнее время года [9]. Зарубежные исследования, оценивающие влияние факторов среды на физическое и психическое состояние человека, чаще всего посвящены изучению экстремальных температур как фактора дестабилизации здоровья и популяционного поведения. Так, в работах С. Banwell с соавт. [10], К. Moen и А. Stjernbrandt [11], Р. G. Dixon с соавт. [12], Y. Jian с соавт. [13] анализируются комбинации естественного температурного фона территорий различных стран (Австралия, Швеция, Канада, США соответственно) с уровнем заболеваемости и смертности коренного населения. Определены сезонность развития склонности к агрессивному поведению [14] и проявления поведенческой активности в регионах, обладающих значительным перепадом летних и зимних температур [15].

Несмотря на значительную проработанность обсуждаемых вопросов, современные представления о причинно-следственных связях физико-географических условий среды обитания, социального статуса, популяционного фенотипа и генотипа с девиантным поведением носят фрагментарный характер, который ограничен рамками исследований отдельных групп населения, проживающих на отдельных территориях. Изложенная информация обосновывает необходимость комплексного изучения роли физико-географических факторов среды в инициации формирования девиантных форм поведения. В качестве объекта исследования представляется целесообразным привлечение студенческой молодёжи как группы населения, наименее зависимой от негативного воздействия социальных факторов среды, которые способны повлиять на результаты работы.

Цель исследования. Определение потенциальной роли физических факторов окружающей среды в формировании предпосылок развития девиантного поведения в группах населения, объединённых территорией проживания.

МЕТОДЫ

На первом, теоретическом, этапе работы на основе картографического материала из Национального атласа России [16] было выделено 14 модельных регионов, отличающихся различной выраженностью физико-географических факторов окружающей среды, характерных для Российской Федерации. В список модельных регионов с максимальной концентрацией жёстких воздействий физических компонентов среды включены Архангельская область, Республика Карелия, Челябинская область, Республика Калмыкия. В группу модельных регионов с максимально благоприятными условиями жизнедеятельности вошли Республика Крым, Ставропольский край, Воронежская область. К модельным регионам, характеризующимся промежуточной выраженностью комфортности среды обитания человека, отнесены Приморский край, Саратовская область, Самарская область, Республика Алтай, Ленинградская область, Вологодская область, Волгоградская область. По каждому модельному региону формировались физико-географические данные и показатели, характеризующие комфортность и эстетичность среды обитания человека [17, 18]. Используя официальные данные Федеральной службы государственной статистики [19], конкретизировали перечень показателей социальной, криминальной и экономической напряжённости, потенциально влияющих на специфику и выраженность девиантного поведения у населения модельных регионов.

Второй, полевой, этап работы был посвящён изучению психологических и поведенческих признаков основных форм девиантного поведения, характерных для населения Российской Федерации. В качестве респондентов

задействовали представителей коренного населения модельных регионов, мужчин и женщин 18–28-летнего возраста, в суммарном количестве 1815 человек. Для исследования отбирали студентов государственных вузов, воспитывавшихся в полной, социально благополучной семье, без финансовых и бытовых проблем, не имеющих хронических соматических и неврологических заболеваний. Их экономическое, социальное, физическое и психическое благополучие минимизирует риск ситуативно обусловленных эндогенных и экзогенных причин инициации девиантного поведения. В то же время возраст совершеннолетия и относительная самостоятельность, определяемая социальным статусом студента, наделяют индивида свободой выбора действий и поступков.

Все работы проводили в соответствии с принципами Всеобщей декларации о биоэтике и правах человека (статьи 4 (благо и вред), 5 (самостоятельность и индивидуальная ответственность), 6 (согласие) и 9 (неприкосновенность частной жизни и конфиденциальность)). Психологический статус участников исследования определяли посредством оценки показателей Фрайбургского многофакторного личностного опросника — FPI (И. Фаренберг, Х. Зарг, Р. Гампел) [20]; акцентуаций характера (К. Леонгард [21]); внушаемости, фрустрации, раздражительности и обиды (В.В. Козлов и соавт. [22]); авантюристичности (А. Чичин [23]); поведенческой, социальной, профессиональной, экономической, политической активности и социальной деструктивности (Ю.А. Шатыр и соавт. [24]), просоциальности-асоциальности (А.Б. Мулик и соавт. [25]); типа поведенческой активности (кардиотипа) А–В (В.В. Деларю и Ф.А. Тамбиева [26]). Для оценки поведенческого статуса, связанного с химическими аддикциями, участникам исследования предлагали варианты выбора следующих позиций по наличию и кратности потребления алкоголя: отсутствие потребления; потребление 1 раз в месяц и реже; потребление 2–4 раза в месяц; потребление 2–3 раза в неделю; потребление 4 раза в неделю и чаще. Учитывали также опыт и кратность табакокурения и потребления наркотических веществ [27].

На третьем, аналитическом, этапе работы был выполнен комплексный анализ взаимосвязей физико-географических параметров среды, показателей социальной, криминальной и экономической напряженности социума, поведенческих и психологических характеристик респондентов.

Статистический анализ. Для оценки выраженности и направленности связи исследуемых показателей в соответствии с требованиями, предъявляемыми к проведению экологических исследований, рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена r [28]. Формирование базы данных первичной информации и статистическая обработка результатов исследования выполнены в программах MS Excel 2007 v. 12.0.6611.1000 (Microsoft), Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

В результате обобщения зарубежных и отечественных подходов к районированию территорий по уровню благоприятности условий жизни определены ключевые зональные показатели, отражающие степень влияния внешней среды на функциональное состояние организма, здоровье, трудовую и бытовую деятельность человека. Прежде всего это температура воздуха, уровень солнечной радиации, количество осадков, долгота дня в зимний период времени, комфортность и эстетичность окружающей среды. Дополнительно для последующего анализа средовых воздействий на человека учитывались географические координаты исследуемых территорий, а также комфортность и эстетичность окружающей среды.

Характеристика основных физико-географических показателей среды обитания в рамках территорий модельных регионов России представлена в табл. 1.

Анализ взаимосвязей представленных физико-географических показателей выявил ряд статистически значимых корреляций, характеризующих системность проявления основных компонентов природной среды, существенно влияющих на жизнедеятельность человека (табл. 2).

На основании официальных данных Федеральной службы государственной статистики был определен и охарактеризован перечень основных показателей социальной и криминальной напряженности выделенных модельных регионов России (табл. 3).

Анализ взаимосвязей представленных показателей социальной и криминальной напряженности определил несколько статистически значимых корреляций, подтверждающих комплексный характер проявления основных векторов отклоняющегося поведения в социуме (табл. 4).

На основании официальных данных Федеральной службы государственной статистики был выделен перечень основных социально-экономических показателей модельных регионов России (табл. 5).

Корреляционный анализ показателей социально-экономического состояния модельных регионов выявил несколько статистически значимых, системно проявляемых связей анализируемых позиций (табл. 6).

Предпринятый корреляционный анализ связей физико-географических характеристик среды и социально-экономических показателей территорий с показателями социальной и криминальной напряженности социума в модельных регионах выявил ряд закономерностей. Во внимание принимали только показатели, характеризующиеся статистической значимостью взаимосвязей или тенденцией к статистической значимости взаимосвязей ($p < 0,1$) (рис. 1).

Представленные данные характеризуются статистической значимостью обратной корреляционной связи среднегодовой температуры воздуха с уровнем преступности ($p=0,012$), количеством аборт на 100 родов ($p=0,0001$), степенью алкоголизации ($p=0,004$) и уровнем

табакокурения ($p=0,011$), а также тенденцией к обратной статистически значимой связи среднегодовой температуры воздуха со смертностью от убийств ($p=0,098$) и уровнем разводов ($p=0,06$) в модельных регионах РФ.

По отношению к комфортности окружающей среды статистически значимая отрицательная связь установлена с уровнем суицида ($p=0,039$), а тенденция к статистически значимой обратной связи — с уровнем преступности

Таблица 1. Характеристика физико-географических показателей среды жизнедеятельности человека на территориях модельных регионов Российской Федерации

Table 1. Physical and geographical indicators across the selected regions of the Russian Federation

Регион Region	Показатель Parameter								
	СТ AT	CP SR	KO AP	ДД LD	КС CH	ЭС AE	СШ NL	ВД EL	
Республика Крым Republic of Crimea	10,8	5200	450	8:43	25	16	45	34	
Ставропольский край Stavropol region	9,4	5100	600	8:45	22	12	45	42	
Республика Калмыкия Republic of Kalmykia	9,6	5200	300	8:35	5	4	46	44	
Воронежская область Voronezh region	6,9	4000	587	7:45	25	14	51	40	
Челябинская область Chelyabinsk region	2,0	3900	400	7:00	11	9	55	61	
Волгоградская область Volgograd region	8,1	4700	347	8:10	17	7	49	44	
Саратовская область Saratov region	6,9	4400	476	7:45	21	11	51	47	
Самарская область Samara Region	4,2	4200	550	7:30	18	12	53	50	
Республика Карелия Republic of Karelia	3,1	3000	987	4:25	11	10	63	33	
Архангельская область Arkhangelsk region	1,3	3000	607	4:12	6	7	64	43	
Ленинградская область Leningrad region	5,8	3400	662	5:44	13	12	60	32	
Вологодская область Vologda Region	4,1	3300	797	6:56	13	11	59	39	
Приморский край Primorsky Krai	4,9	5200	818	8:43	15	14	45	135	
Республика Алтай Altai Republic	2,8	4900	500	7:40	12	13	52	86	

Примечание: СТ — среднегодовая температура; CP — солнечная радиация; КО — среднегодовое количество осадков; ДД — долгота дня в декабре; КС — комфортность среды обитания; ЭС — эстетичность природной среды; СШ — градусы северной широты; ВД — градусы восточной долготы.
Note: AT — average annual temperature; SR — solar radiation; AP — average annual precipitation; LD — length of the day in December; CH — comfort of the habitat; AE — aesthetics of the natural environment; NL — degrees of northern latitude; EL — degrees of eastern longitude.

Таблица 2. Корреляционные связи физико-географических показателей модельных регионов Российской Федерации

Table 2. Correlations of physical and geographical indicators of the selected regions of the Russian Federation

Показатель Indicator	Температура Temperature	Солнечная радиация Solar radiation	Северная широта Northern latitude	Долгота дня Length of the day	Комфортность Comfort	Эстетичность Aesthetics
Температура Temperature	1,000					
Солнечная радиация Solar radiation	0,686 ($p=0,007$)	1,000				
Северная широта Northern latitude	−0,779 ($p=0,001$)	−0,938 ($p=0,000$)	1,000			
Долгота дня Length of the day	0,783 ($p=0,001$)	0,926 ($p=0,000$)	0,997 ($p=0,000$)	1,000		
Комфортность Comfort	0,574 ($p=0,032$)	0,281 ($p=0,33$)	−0,460 ($p=0,098$)	0,466 ($p=0,093$)	1,000	
Эстетичность Aesthetics	0,208 ($p=0,475$)	0,349 ($p=0,222$)	−0,392 ($p=0,166$)	0,372 ($p=0,191$)	0,721 ($p=0,004$)	1,000

($p=0,082$), количеством абортов на 100 родов ($p=0,061$) и степенью алкоголизации населения ($p=0,078$).

Анализируемые показатели социально-экономического состояния модельных регионов в целом проявляют положительную связь с показателями социальной и криминальной напряжённости социума. Однако размер среднедушевых доходов населения статистически

значимо прямо связан только с уровнем алкоголизации ($p=0,049$) и табакокурения ($p=0,04$), а величина потребительских расходов характеризуется тенденцией к прямой статистически значимой связи с только с уровнем табакокурения ($p=0,089$).

Реализация полевого этапа исследования обеспечила конкретизацию поведенческого и психологического

Таблица 3. Характеристика показателей социальной и криминальной напряжённости модельных регионов Российской Федерации

Table 3. Indicators of social and criminal tension across the selcted regions of the Russian Federation

Регион Region	Показатель Indicator							
	П C	У H	С S	АД VA	ИБ HIV	КР DR	ИА AI	УТ SR
Республика Крым Republic of Crimea	12,5	5	16,5	33	51,5	3,8	31,37	22,0
Ставропольский край Stavropol region	12,3	4,7	8,2	34	28,4	3,7	23,46	25,6
Республика Калмыкия Republic of Kalmykia	10,6	4	21,3	18	8,4	3,4	31,96	21,7
Воронежская область Voronezh region	14,7	2,7	11,1	28	35,3	4,1	33,62	23,8
Челябинская область Chelyabinsk region	18,4	6,5	15,4	51	102,6	4,6	38,46	26,6
Волгоградская область Volgograd region	15,2	1,9	3,9	40	49,1	3,7	26,21	23,3
Саратовская область Saratov region	10,0	5,6	12,3	46	46,7	3,9	33,72	24,8
Самарская область Samara Region	13,8	2,6	2,8	38	99,2	4	29,89	22,7
Республика Карелия Republic of Karelia	21,5	5,7	14,6	49	52,9	3,9	39,51	29,3
Архангельская область Arkhangelsk region	17,8	7,9	26,1	61	32,1	4	41,84	29,5
Ленинградская область Leningrad region	9,8	4,4	15,2	43	45,5	3,4	38,8	29,5
Вологодская область Vologda Region	15,5	4,1	16,9	59	39	3,7	41,37	25,5
Приморский край Primorsky Krai	20,4	10,8	15,6	43	59,1	4,5	48,14	28,5
Республика Алтай Altai Republic	22,3	11,9	35,6	49	47,2	4,7	37,22	31,5

Примечание: П — преступность на 1000 населения; У — убийств на 100 000 населения; С — самоубийств на 100 000 населения; АД — аборты добровольные на 100 родов; ИБ — инфицированность ВИЧ на 100 000 населения; КР — коэффициент разводимости; ИА — индекс алкоголизации; УТ — уровень табакокурения (% населения).

Note: C — crime per 1,000 population; H — homicides per 100,000 population; S — suicides per 100,000 population; IA — induced abortions per 100 births; HIV — HIV infection per 100,000 population; DR — divorce rate; AI — alcoholism index; SR — smoking rate (% of smokers in the population).

Таблица 4. Корреляционные связи показателей социальной и криминальной напряжённости населения модельных регионов Российской Федерации

Table 4. Cross-correlations between indicators of social and criminal tension in the selected regions of the Russian Federation

Показатель Characteristic	Убийства Homicide	Суицид Suicide	Аборты Abortion	Алкоголизация Alcoholization	Табакокурение Tobacco smoking
Убийства Homicide	1,000				
Суицид Suicide	0,6 ($p=0,023$)	1,000			
Аборты Abortion	0,577 ($p=0,031$)	0,385 ($p=0,173$)	1,000		
Алкоголизация Alcoholization	0,618 ($p=0,02$)	0,565 ($p=0,035$)	0,709 ($p=0,005$)	1,000	
Табакокурение Tobacco smoking	0,715 ($p=0,004$)	0,354 ($p=0,214$)	0,705 ($p=0,005$)	0,651 ($p=0,012$)	1,000

Таблица 5. Характеристика социально-экономических показателей модельных регионов Российской Федерации**Table 5.** Socio-economic indicators across the selected regions of the Russian Federation

Регион Region	Показатель Indicator							
	СДД ACI	РДД RCM	ПР CS	СНН ANM	СНП ASP	РНП RSP	ДЧН SPM	ВРП GRP
Республика Крым Republic of Crimea	31 608	102,1	27 368	35 582	15 705	96,9	13,0	347 205
Ставропольский край Stavropol region	26 190	100,5	25 208	37 387	15 118	97,9	13,0	308 476
Республика Калмыкия Republic of Kalmykia	21 319	98,0	12 900	33 030	14 118	94,8	22,6	344 933
Воронежская область Voronezh region	35 100	100,2	31 543	40 830	15 732	97,9	7,9	459 630
Челябинская область Chelyabinsk region	29 498	104,0	23 821	43 781	16 686	99,6	12,0	467 537
Волгоградская область Volgograd region	27 677	103,1	23 421	39 031	15 974	99,2	11,3	394 257
Саратовская область Saratov region	26 228	100,5	21 770	37 408	15 495	98,4	14,0	358 480
Самарская область Samara Region	32 663	100,8	27 373	42 771	16 737	98,4	11,7	505 093
Республика Карелия Republic of Karelia	35 173	99,4	29 981	49 553	20 754	97,8	14,4	522 245
Архангельская область Arkhangelsk region	39 739	100,0	32 462	60 885	21 239	98,0	12,3	697 648
Ленинградская область Leningrad region	36 847	105,4	31 569	52 749	17 381	99,0	7,9	661 329
Вологодская область Vologda Region	31 851	99,4	24 749	45 463	17 618	98,0	12,4	544 379
Приморский край Primorsky Krai	40 843	102,2	33 695	55 615	17 207	99,6	12,3	582 951
Республика Алтай Altai Republic	26 010	99,7	20 158	33 872	15 521	96,7	16,5	291 157

Примечание: СДД — среднедушевые денежные доходы (в месяц), руб.; РДД — реальные денежные доходы населения, в процентах к предыдущему году; ПР — потребительские расходы в среднем на душу населения (в месяц), руб.; СНН — среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников организации, руб.; СНП — средний размер назначенных пенсий, руб.; РНП — реальный размер назначенных пенсий, в процентах к предыдущему году; ДЧН — доля численности населения с денежными доходами ниже величины прожиточного минимума/границы бедности к общей численности населения субъекта, процентов; ВРП — валовой региональный продукт на душу населения, руб.

Note: ACI — average per capita monetary income (per month), rub.; RCM — real monetary income of the population, as a percentage of the previous year; CS — consumer spending on average per capita (per month), rub.; ANM — average monthly nominal accrued wages of employees of the organization, rub.; ASP — the average size of assigned pensions, rub.; RSP — the real size of the assigned pensions, as a percentage of the previous year; SPM — the share of the population with monetary incomes below the subsistence minimum/poverty line to the total population of the subject, percent; GRP — gross regional product per capita, rub.

статуса мужчин и женщин — представителей коренного населения модельных регионов.

Результаты оценки корреляционной связи среднегодовой температуры воздуха как основного показателя качества природной среды с показателями риска развития поведенческих девиаций отражены на рис. 2.

Полученные данные свидетельствуют о том, что по мере снижения среднегодовой температуры воздуха как у мужчин, так и у женщин увеличиваются разовая доза принимаемого алкоголя в пересчете на абсолютный алкоголь ($p=0,086$ и $p=0,033$ соответственно), внушаемость ($p=0,189$ и $p=0,049$ соответственно) и эмотивность ($p=0,21$ и $p=0,05$ соответственно). С ростом среднегодовой температуры воздуха как у мужчин, так и у женщин увеличивается уровень потребления наркотических веществ ($p=0,05$ и $p=0,23$ соответственно), агрессивность спонтанная ($p=0,63$ и $p=0,024$ соответственно), фрустрированность ($p=0,024$ и $p=0,63$ соответственно), раздражительность ($p=0,068$ и $p=0,004$ соответственно) и асоциальность ($p=0,004$ и $p=0,247$ соответственно).

Корреляционные связи комфортности окружающей среды с показателями риска развития поведенческих девиаций представлены на рис. 3.

Результаты корреляционного анализа определили наличие статистически значимой связи исследуемых показателей только в группе мужчин. При этом комфортность окружающей среды у мужчин положительно связана с уровнем потребления наркотических веществ ($p=0,05$), агрессивностью реактивной ($p=0,024$), раздражительностью ($p=0,041$), асоциальностью ($p=0,011$), авантюристичностью ($p=0,001$), выраженностью типа поведенческой активности А ($p=0,018$), а отрицательно — с политической активностью ($p=0,035$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате предпринятых исследований выявлен комплексный характер связей физико-географических показателей среды с показателями социальной и криминальной напряженности социума, а также с показателями

Таблица 6. Корреляционные связи социально-экономических показателей модельных регионов Российской Федерации
Table 6. Cross-correlations between socio-economic indicators in the selected regions of the Russian Federation

Показатель Parameter	Среднедуше- вые доходы Average income	Потребительские расходы Consumer expenses	Среднемесяч- ная заработная плата Average monthly wages	Доля населения с доходами ниже прожиточного минимума The share of the population with income below the subsistence minimum	Валовой про- дукт на душу населения Gross regional product per capita
Среднедушевые доходы Average income	1,000				
Потребительские расходы Consumer expenses	0,943 ($p=0,000$)	1,000			
Среднемесячная заработная плата Average monthly wages	0,903 ($p=0,000$)	0,793 ($p=0,001$)	1,000		
Доля населения с доходами ниже прожиточного минимума The share of the population with income below the subsistence minimum	-0,542 ($p=0,045$)	-0,671 ($p=0,009$)	-0,507 ($p=0,064$)	1,000	
Валовой региональный продукт на душу населения Gross regional product per capita	0,899 ($p=0,000$)	0,758 ($p=0,002$)	0,965 ($p=0,000$)	-0,527 ($p=0,053$)	1,000

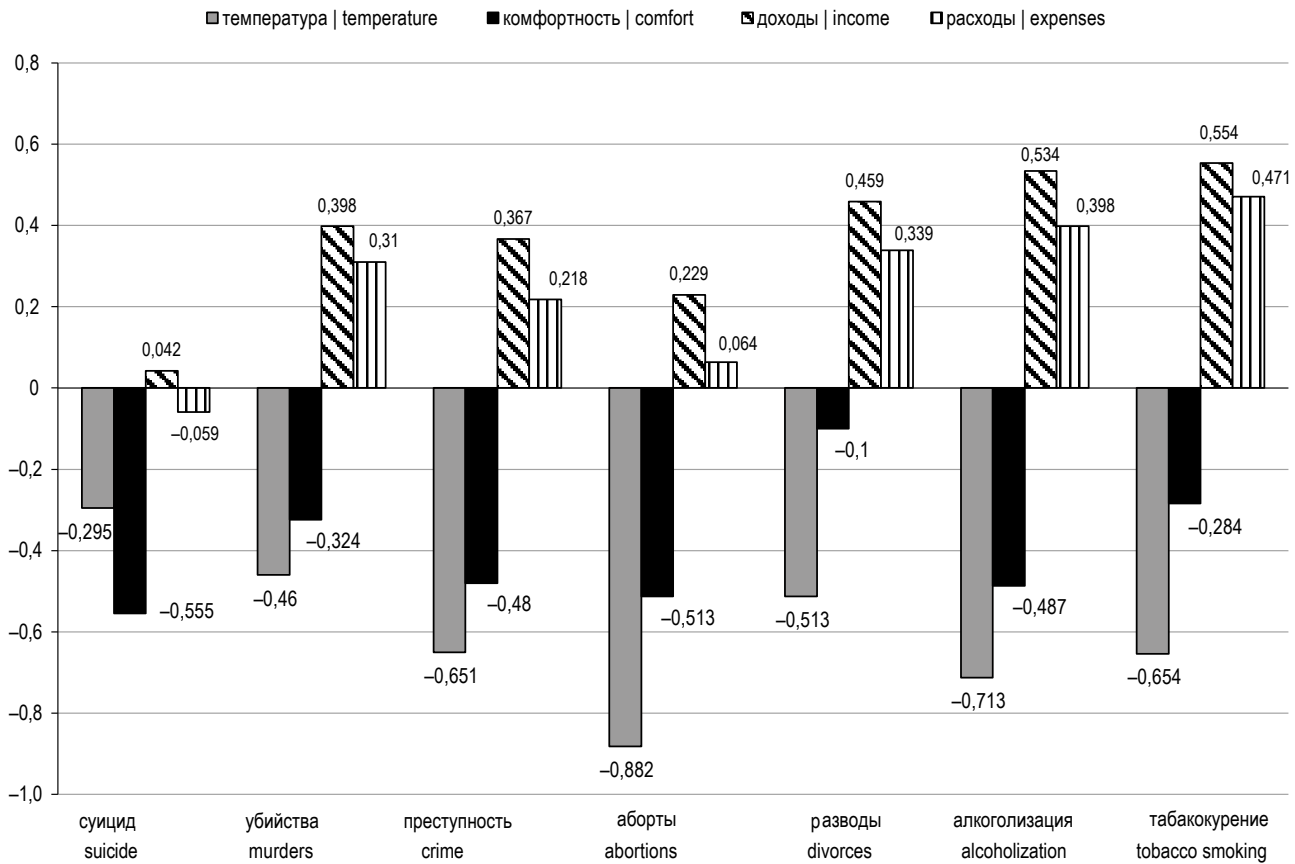


Рис. 1. Корреляционные связи среднегодовой температуры воздуха, комфортности окружающей среды, среднедушевых доходов и потребительских расходов с показателями социальной и криминальной напряжённости в модельных регионах Российской Федерации.
Fig 1. Correlations between average annual air temperature, environmental comfort, per capita income and consumer spending and indicators of social and criminal tension in the selected regions of the Russian Federation.

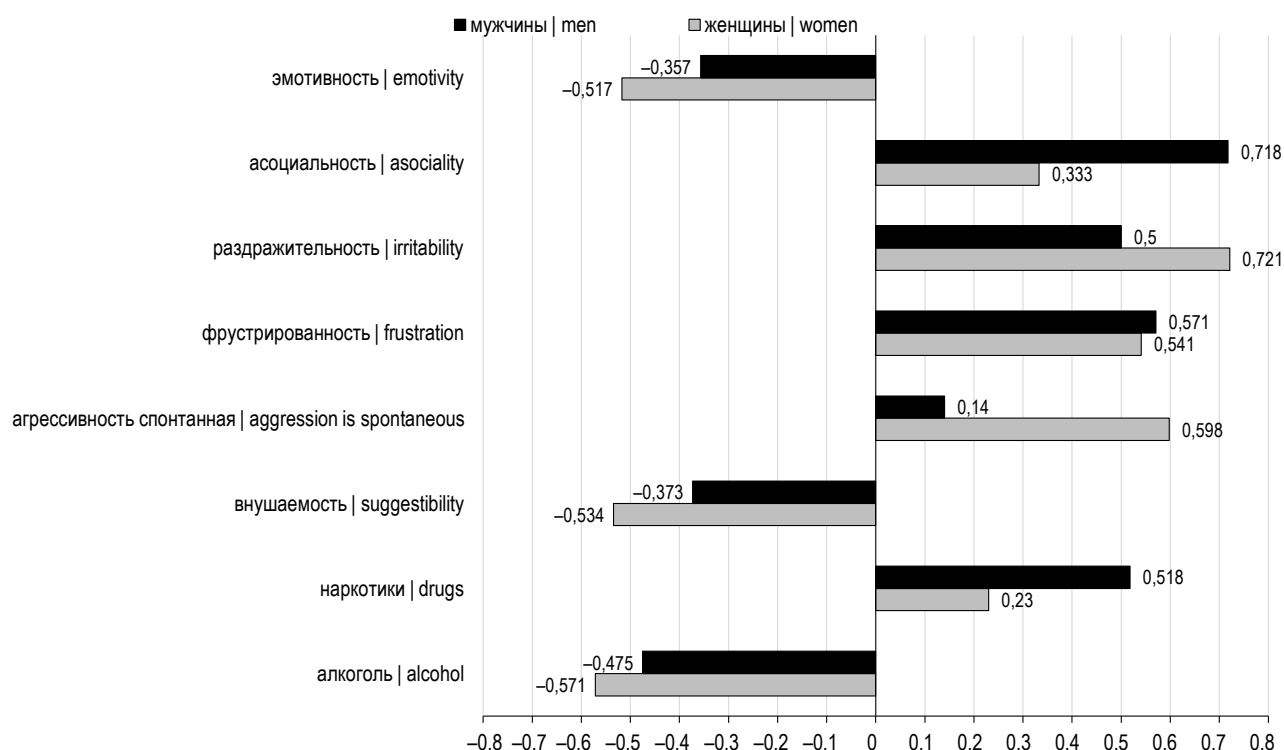


Рис. 2. Корреляционные связи среднегодовой температуры воздуха с показателями риска развития поведенческих девиаций среди студенческой молодёжи — представителей населения модельных регионов Российской Федерации.

Fig. 2. Correlations between the average annual air temperature and indicators of behavioral deviations among students in the selected regions of the Russian Federation.

поведенческого и психологического риска развития девиантных форм поведения у человека.

Наличие выраженной положительной связи температуры воздуха с уровнем солнечной радиации, длительностью дня в зимний период времени и комфортностью окружающей среды подтверждает системность проявления основных компонентов природной среды, значимых для жизнедеятельности человека. Кроме этого, определён комплексный характер проявления основных показателей социальной и криминальной напряжённости социума — смертности от убийств, смертности от самоубийств, количества аборт на 100 родов, степени алкоголизации и уровня табакокурения. Следует констатировать, что выделенные модельные регионы характеризуются значительными различиями исследуемых показателей. Это обстоятельство подтверждает адекватность исходного выбора модельных территорий для определения взаимосвязей реально существующих совокупностей природных, социальных и поведенческих явлений в границах Российской Федерации.

В отношении связей среднегодовой температуры воздуха и комфортности окружающей среды с показателями социальной и криминальной напряжённости социума необходимо отметить определённую степень самостоятельности их проявления. Прежде всего следует обратить внимание на отсутствие линейной связи показателей температуры воздуха и комфортности среды

жизнедеятельности в отдельных модельных регионах (см. табл. 1). В частности, в Калмыкии минимальный уровень комфортности (5 баллов) сопровождается одним из наиболее высоких значений среднегодовой температуры воздуха (+9,6 °C) среди исследуемых регионов. В Воронежской области максимальный уровень комфортности (25 баллов) сопровождается средним уровнем температуры воздуха (+6,9 °C). В то же время в Крыму и в Архангельской области проявляется ярко выраженная прямая связь среднегодовой температуры с комфортностью окружающей среды, обуславливающая достижение статистической значимости корреляции ($p=0,032$) между анализируемыми показателями по всему блоку модельных регионов (см. табл. 2). Данная ситуация обосновывает целесообразность учёта как среднегодовой температуры воздуха, так и комфортности окружающей среды в качестве самостоятельных факторов формирования сложных, в том числе девиантных, форм поведения.

Необходимо констатировать, что на фоне снижения среднегодовой температуры воздуха рост преступности, аборт, убийств и разводов сопровождается увеличением уровня алкоголизации и табакокурения среди населения модельных территорий. Как известно, потребление легальных психоактивных веществ среди широких слоёв населения провоцируется повышенным уровнем функционального и психоэмоционального напряжения, обусловленного в свою очередь экстремально низкими

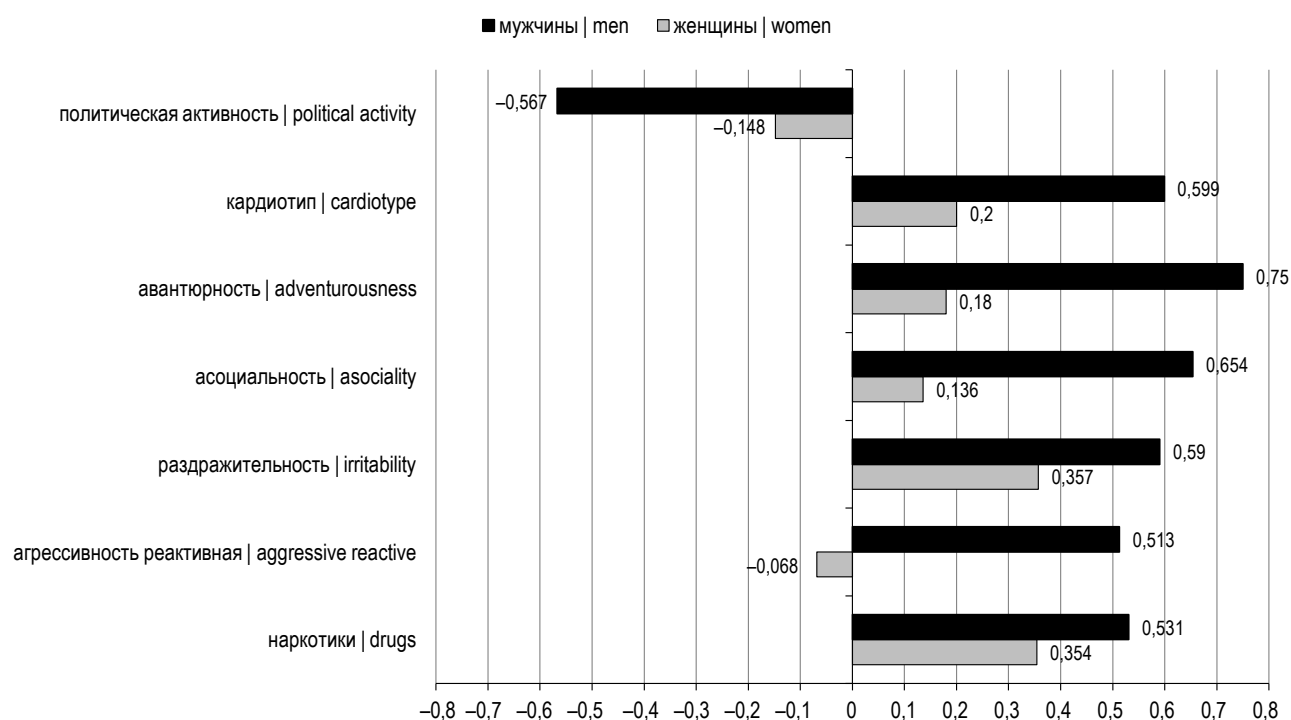


Рис. 3. Корреляционные связи комфортности окружающей среды с показателями риска развития поведенческих девиаций среди студенческой молодежи — представителей населения модельных регионов Российской Федерации.

Fig. 3. Correlations between environmental comfort and indicators of the risk of behavioral deviations among students in the selected regions of the Russian Federation.

температурами воздуха [29, 30]. Можно предположить, что алкоголь, изначально востребованный как эффективный адаптоген, по мере развития аддикции способствует формированию эмоционально негативных состояний, инициирующих антисоциальное поведение/преступность (в частности, убийства), создающее предпосылки дестабилизации межличностных, в том числе семейных отношений (в частности, добровольные аборты, разводы). Уровень комфортности окружающей среды прежде всего отрицательно связан ($p=0,032$) с уровнем самоубийств в социуме (см. рис. 1). В свою очередь среди исследуемых показателей социальной напряжённости уровень суицида значимо ($p=0,032$) коррелирует только с уровнем алкоголизации (см. табл. 4). Данная ситуация предполагает комплексное влияние негативного психоэмоционального состояния, подкрепляемого дискомфортом среды жизнедеятельности, а также сниженного уровня самоконтроля, обусловленного алкоголизацией, на суицидальность человека.

Отдельно следует проанализировать потенциальную роль социально-экономического статуса регионов в развитии социальной и криминальной напряжённости социума. Прежде всего выявлена системность проявления величин среднедушевых доходов и потребительских расходов, среднемесячной заработной платы, валового продукта на душу населения, отрицательно связанных с долей населения с доходами ниже прожиточного минимума. Гипотетически представляется естественным,

что социально-экономическое благополучие априори препятствует формированию девиантных форм поведения у человека. Однако результаты анализа связей среднедушевых доходов и потребительских расходов как показателей, интегративно отражающих экономический статус социально благополучных слоёв населения, с показателями социальной и криминальной напряжённости в модельных регионах России не подтверждают данных предположений. Напротив, показатели социально-экономического состояния модельных регионов в целом демонстрируют слабую положительную связь с показателями социальной и криминальной напряжённости социума. По уровню алкоголизации и табакокурения выявлены статистически значимые положительные связи с размером среднедушевых доходов населения. В этом отношении показательны результаты международного исследования, демонстрирующего, что юноши и девушки из семей с высоким достатком чаще, чем их сверстники из семей с низким достатком, потребляют алкоголь, что характерно для Франции, Дании, Мальты и России [31]. Кроме того, к числу специфических социально-экономических детерминант инициации потребления легальных психоактивных веществ в России относятся их доступность и дешевизна [32]. Данная информация косвенно подтверждает результаты, полученные на уровне модельных регионов (см. рис. 1), где потребление алкоголя и табака прямо связано с уровнем среднедушевых доходов населения.

Анализ потенциального влияния среднегодовой температуры воздуха как основного показателя качества природной среды на поведенческие и психологические показатели риска развития девиаций определил ряд принципиальных позиций. И у мужчин, и у женщин выявлены однонаправленные связи показателей риска поведенческих девиаций с уровнем среднегодовой температуры воздуха. При этом у мужчин температура воздуха статистически значимо положительно связана с проявлением негативных свойств личности — асоциальности и фрустрированности — на фоне роста потребления наркотических веществ, а отрицательно — с уровнем внушаемости. У женщин температура воздуха статистически значимо положительно связана с раздражительностью и агрессивностью спонтанной на фоне увеличения разовой дозы потребляемого алкоголя, а отрицательно — с уровнем эмотивности. С точки зрения популяционной психологии данная ситуация объясняется тем, что благоприятные условия среды жизнедеятельности, обусловленные повышенными температурами воздуха в течение года, привлекают на эти территории избыточное количество людей, вынужденных конкурировать между собой за обладание природными ресурсами. Это в свою очередь формирует в социуме склонность к индивидуализму (асоциальность), готовность к активной защите своих интересов (агрессивность спонтанная) и актуализированность качеств, катализирующих развитие мотивационных возбуждений (раздражительность, фрустрированность). Потребление наркотических веществ в данном случае, видимо, стабилизирует психоэмоциональное состояние человека.

Неблагоприятные условия среды жизнедеятельности, обусловленные низкими температурами воздуха в течение года, формируют у человека склонность к коллективизму, способность учитывать интересы окружающих (эмотивность, внушаемость), что обеспечивает экономическую и политическую стабильность социума. Сопутствующее увеличение потребления алкоголя, способствующего адаптации человека к экстремальным факторам среды, в большей степени выражено у женщин. Преимущественная алкоголизация женщин в данном случае объясняется их повышенной эмотивностью, отражающей слабость нервной системы, излишнюю чувствительность и эмоциональность. Это дополнительно провоцирует системную дизадаптацию, увеличивая риск востребованности алкоголя у женщин — представительниц населения северных территорий [33].

Анализ потенциального влияния комфортности окружающей среды на поведенческие и психологические показатели риска развития девиаций выявил ряд закономерностей. Прежде всего, статистически значимое проявление связи исследуемых показателей риска развития девиаций с комфортностью среды выявлено только у мужчин. Это наделяет мужчин повышенной относительно женщин склонностью к отклоняющемуся поведению по мере увеличения комфортности окружающей среды.

По аналогии со среднегодовой температурой воздуха комфортность среды прямо коррелирует с проявлением негативных свойств личности, системно отражающих склонность к индивидуализму (асоциальность, раздражительность, агрессивность реактивная), а также с проявлением склонности человека к рискованному поведению (выраженность кардиотипа (психотипа) А и авантюристичность) на фоне увеличения уровня потребления наркотических веществ. По всей видимости, комфортность в большей степени, нежели температура воздуха, создаёт благоприятные условия для удовлетворения человеком своих базовых потребностей. И борьба за комфортную среду обитания, гарантирующую экономическое и социальное благополучие, требует готовности к рискованному поведению. На этом фоне снижение уровня политической активности как инструмента отложенного потенциального достижения желаемого результата, опосредованно обеспечивающего удовлетворение базовых потребностей, является вполне закономерным.

Полученные результаты подтверждают системность связей физико-географических условий среды с социальными, поведенческими и психологическими проявлениями девиаций среди населения Российской Федерации. В качестве основных показателей средового риска развития девиаций следует выделить среднегодовую температуру воздуха и комфортность окружающей среды. Их учёт позволит оптимизировать прогнозирование специфики и выраженности рисков девиаций у населения отдельных территорий РФ.

Ограничения исследования. Предпринятое экологическое исследование не обеспечивает выявления причинно-следственных связей физико-географических факторов среды и психологической предрасположенности населения России к девиантному поведению. Результаты исследования нельзя распространять на социально неблагополучные группы населения и студенческую молодёжь с хроническими соматическими и неврологическими заболеваниями, испытывающую постоянные затруднения в социальной, бытовой и финансовой сфере жизнедеятельности. Необходимо также принимать во внимание феномен экологической ошибки (ecological fallacy), определяющий невозможность применения выявленных на популяционном уровне ассоциаций между анализируемыми признаками к конкретному представителю исследуемых групп населения [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным результатом выполненного исследования явилось формирование гипотезы об обусловленности отдельных форм девиантного поведения уровнем среднегодовой температуры воздуха и комфортности окружающей среды у населения России. В дальнейшем данная гипотеза будет проверена в исследованиях других типов с более высокой доказательной способностью.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Вклад авторов. Наибольший вклад распределён следующим образом: А.Б. Мулик разработал концепцию и дизайн исследования, внес существенный вклад в интерпретацию данных; Ю.А. Шатыр подготовила первый вариант статьи; И.В. Улесикова участвовала в получении данных; В.В. Юсупов провёл анализ данных; А.И. Зубенко участвовал в систематизации первичных данных; А.Г. Соловьев окончательно утвердил присланную в редакцию рукопись; Н.О. Назаров выполнил статистическую обработку 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).

Финансирование. Работа выполнена в рамках реализации проекта «Оценка рисков развития агрессивных и суицидальных форм поведения в экстремальных условиях профессиональной деятельности у представителей различных популяционных групп населения» по программе стратегического лидерства «Приоритет — 2030».

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. A.B. Mulik conceived and designed the study and made a significant contribution to data interpretation; Yu.A. Shatyr wrote the first draft of the article; I.V. Ulesikova participated in data acquisition; V.V. Yusupov analyzed the data; A.I. Zubenko participated in the systematization of primary data; A.G. Soloviev approved the final version of the manuscript; N.O. Nazarov performed statistical analysis. 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).

Funding sources. The work was carried out within the project "Assessing the risks of developing aggressive and suicidal forms of behavior in extreme conditions of professional activity among representatives of various population groups" under the strategic leadership program "Priority — 2030".

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крюков Е.В., Агафонов П.В., Гайдук С.В., Лемешкин Р.Н. Направления совершенствования профилактики и лечения метаболических нарушений у военнослужащих в условиях Арктической зоны Российской Федерации // Военно-медицинский журнал. 2022. Т. 343, № 12. С. 4–11. doi: 10.52424/00269050_2022_343_12_4
2. Королев В.И., Пискун Т.М. Роль физической культуры в адаптации иностранных студентов к холодному климату // Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2016. Т. 11, № 1. С. 317–323.
3. Рахманов Р.С., Гаджибрагимов Д.А. О влиянии физических факторов внешней среды на естественную резистентность организма // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2009. № 5–6. С. 68–70.
4. Абрамова Т.Ф., Акопян А.О., Арансон М.В., и др. Общие принципы оптимизации акклиматизации спортсменов к жаркому и влажному климату // Спортивная медицина: наука и практика. 2017. Т. 7, № 1. С. 14–23. doi: 10.17238/ISSN2223-2524.2017.1.14
5. Крюков Е.В., Фисун А.Я., Халимов Ю.Ш., и др. Факторы риска и патологии системы кровообращения у военнослужащих в условиях Арктического региона // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 85–92. doi: 10.17816/brmma64998
6. Гаутдинова С.И., Белан Л.Н., Гумерова Р.Б. К вопросу о влиянии зон биологического дискомфорта на человека // Вестник Башкирского университета. 2012. Т. 17, № 3. С. 1403–1406.
7. Хаснулин В.И., Артамонова М.В., Хаснулин П.В. Реальное состояние здоровья жителей высоких широт в неблагоприятных климатогеографических условиях Арктики и показатели официальной статистики здравоохранения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 9–1. С. 68–73.
8. Розанов В.А., Григорьев П.Е. Экологические факторы и суицидальное поведение человека // Суицидология. 2018. Т. 9, № 2. С. 30–49.
9. Мулик А.Б., Улесикова И.В., Назаров Н.О., и др. Влияние среды проживания на потребление алкоголя населением России // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020. Т. 28, № 4. С. 564–567. doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-4-564-567
10. Banwell C., Dixon J., Bambrick H., et al. Socio-cultural reflections on heat in Australia with implications for health and climate change adaptation // Glob Health Action. 2012. Vol. 16. P. 5. doi: 10.3402/gha.v5i0.19277
11. Moen K., Stjernbrandt A. A prospective study on local cold injuries in northern Sweden // Int J Circumpolar Health. 2022. Vol. 81, N 1. P. 2149381. doi: 10.1080/22423982.2022.2149381
12. Dixon P.G., Sinyor M., Schaffer A., et al. Association of weekly suicide rates with temperature anomalies in two different climate types // Int J Environ Res Public Health. 2014. Vol. 11, N 11. P. 27–44. doi: 10.3390/ijerph111111627
13. Jian Y., Wu C.Y.H., Gohlke J.M. Effect modification by environmental quality on the association between heat waves and mortality in Alabama, United States // Int J Environ Res Public Health. 2017. Vol. 14, N 10. P. 1143. doi: 10.3390/ijerph14101143
14. Baron R.A., Bell P.A. Aggression and heat: the influence of ambient temperature, negative affect, and a cooling drink on physical aggression // J Pers Soc Psychol. 1976. Vol. 33, N 3. P. 245–255. doi: 10.1037//0022-3514.33.3.245
15. Ridgers N.D., Salmon J., Timperio A. Too hot to move? Objectively assessed seasonal changes in Australian children's physical activity // Int J Behav Nutr Phys Act. 2015. Vol. 12. P. 77. doi: 10.1186/s12966-015-0245-x
16. <https://национальныйатлас.рф/> [интернет]. Природа. Экология. Национальный атлас России. Т. 2 / под ред. В.М. Котлякова. Москва : Роскартография, 2007 [дата обращения:

- 15.09.2021]. Доступ по ссылке: <https://Национальный атлас.рф/cd2/447/447.html>
17. <https://национальныйатлас.рф/> [интернет]. Характеристика санэкосистем. Национальный атлас России. Т. 2. Природа. Экология. Москва : Роскартография, 2007 [дата обращения: 15.09.2021]. Доступ по ссылке: <https://Национальный атлас.рф/cd2/447/447.html>
18. Мулик А.Б., Улесикова И.В., Мулик И.Г., и др. Комфортность и эстетичность среды жизнедеятельности как фактор становления фенотипического и социального статуса человека // Экология человека. 2019. Т. 26, № 2. С. 31–38. doi: 10.33396/1728-0869-2019-2-31-38
19. <https://rosstat.gov.ru/> [интернет]. Федеральная служба государственной статистики [дата обращения: 18.02.2022]. Доступ по ссылке: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/50801?print=1>
20. <https://psylab.info/> [интернет]. Фрайбургский личностный опросник. Доступ по ссылке: [https://psylab.info/Фрайбургский_личностный_опросник/Тестовый_материал_\(Форма_В\)](https://psylab.info/Фрайбургский_личностный_опросник/Тестовый_материал_(Форма_В))
21. Леонгард К. Акцентуированные личности. Москва : ЭКСМО-Пресс, 2001. 446 с.
22. Козлов В.В., Мазилев В.А., Фетискин Н.П. Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп. Издание 2-е, дополненное и переработанное. Москва : Институт психотерапии и клинической психологии, 2018. 720 с.
23. Чичин А. Тест на авантюризм. Развитие характера. Доступ по ссылке: <http://harakter.info/index.php/lyudov/19-testy-po-harakteru/test-urovenngativnykh-chert-kharaktera/85-test-na-avantyurizm>
24. Шатыр Ю.А., Мулик И.Г., Улесикова И.В., и др. Оптимизация оценки выраженности и направленности социальной активности человека // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2017. Т. 5, № 4. С. 393–405. doi: 10.23888/HMJ20174393-405
25. Патент РФ на изобретение № 2623302/10.12.2015. Бюл. № 18. Мулик А.Б., Безрукова А.Н., Тимофеева Т.С., Шатыр Ю.А., Мулик И.Г., Антонов Г.В. Способ оценки склонности к просоциальному-асоциальному поведению. Режим доступа: https://ru.espacenet.com/publicationDetails/biblio?FT=D&date=20170616&DB=&locale=ru_RU&CC=RU&NR=2015153131A&KC=A&ND=4
26. Деларю В.В., Тамбиева Ф.А. Методики изучения личности. Кисловодск : Издательство Ростовского государственного университета, 1998. 114 с.
27. Мулик А.Б., Шатыр Ю.А., Улесикова И.В., и др. Особенности свойств личности у курящих студентов — жителей северных территорий России // Экология человека. 2022. Т. 29, № 9. С. 663–671. doi: 10.17816/humeco89493
28. Холматова К.К., Гржибовский А.М. Применение экологических исследований в медицине и общественном здравоохранении // Экология человека. 2016. Т. 23, № 9. С. 57–64.
29. Ковешников А.А. Распространенность алкоголизма среди молодежи разных этнических групп на территории Северного региона (обзор литературы) // Вестник угрюведения. 2014. № 4. С. 132–144.
30. Chartier K.G., Hesselbrock M.N., Hesselbrock V.M. Conclusion: special issue on genetic and alcohol use disorder research with diverse racial/ethnic groups: key findings and potential next steps // Am J Addict. 2017. Vol. 26, № 5. P. 532–537. doi: 10.1111/ajad.12585
31. Obradors-Rial N., Ariza C., Rajmil L., Muntaner C. Socioeconomic position and occupational social class and their association with risky alcohol consumption among adolescents // Int J Public Health. 2018. Vol. 63, № 4. P. 457–467. doi: 10.1007/s00038-018-1078-6
32. Вангородская С.А. Российская модель потребления алкоголя: особенности и влияние на смертность населения // Научные ведомости. Серия Философия. Социология. Право. 2018. Т. 43, № 1. С. 28–36. doi: 10.18413/2075-4566-2018-43-1-28-36
33. Мулик А.Б., Шатыр Ю.А., Улесикова И.В., и др. Психологические особенности потребления алкоголя у студенческой молодежи Европейского Севера России // Экология человека. 2022. Т. 29, № 5. С. 323–331. doi: 10.17816/humeco78852

REFERENCES

1. Kryukov EV, Agafonov PV, Gaiduk SV, Lemeshkin RN. Directions for improving the prevention and treatment of metabolic disorders in military personnel in the conditions of the Arctic zone of the Russian Federation. *Military Medical Journal*. 2022;343(12):4–11. (In Russ). doi: 10.52424/00269050_2022_343_12_4
2. Korolev VI, Piskun TM. The role of physical training in adaptation students cold climate. *Zdorov'e — osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ix resheniya*. 2016;11(1):317–323. (In Russ).
3. Rakhmanov RS, Gadjibragimov DA. Impact of physical factors of environment on natural resistance of human organism. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2009;(5-6):68–70. (In Russ).
4. Abramova T, Akopyan A, Aranson M, et al. General principles for optimizing the acclimatization of athletes to a hot and humid climate. *Sports Medicine: Research and Practice*. 2017;7(1):14–23. (In Russ). doi: 10.17238/ISSN2223-2524.2017.1.14
5. Kryukov EV, Fisun AY, Khalimov YuSh, et al. Risk factors and pathology of the circulatory system in military personnel in the Arctic region. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):85–92. (In Russ). doi: 10.17816/brmma64998
6. Gaudinova SI, Belan LN, Gumerova RB. K voprosu o vlijanii zon biologicheskogo diskomforta na cheloveka. *Vestnik bashkirskogo universiteta*. 2012;17(3):1403–1406. (In Russ).
7. Hasnulin VI, Artamonova MV, Hasnulin PV. The real state of health of residents of high latitudes in adverse climatic conditions of the Arctic and performance of official statistics health. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. 2015;(9-1):68–73. (In Russ).
8. Rozanov VA, Grigoriev PE. Environmental factors and suicide behavior in human being. *Suicidology*. 2018;9(2):30–49. (In Russ).
9. Mulik AB, Ulesikova IV, Nazarov NO, et al. The impact of habitation environment on population alcohol consumption in Russia. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine, Russian Journal*. 2020;28(4):564–567. (In Russ). doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-4-564-567
10. Banwell C, Dixon J, Bambrick H, et al. Socio-cultural reflections on heat in Australia with implications for health

- and climate change adaptation. *Glob Health Action*. 2012;5. doi: 10.3402/gha.v5i0.19277
11. Moen K, Stjernbrandt A. A prospective study on local cold injuries in northern Sweden. *Int J Circumpolar Health*. 2022;81(1):2149381. doi: 10.1080/22423982.2022.2149381
 12. Dixon PG, Sinyor M, Schaffer A, et al. Association of weekly suicide rates with temperature anomalies in two different climate types. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(11):27–44. doi: 10.3390/ijerph11111627
 13. Jian Y, Wu CYH, Gohlke J M. Effect modification by environmental quality on the association between heatwaves and mortality in Alabama, United States. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(10):11–43. doi: 10.3390/ijerph14101143
 14. Baron RA, Bell PA. Aggression and heat: the influence of ambient temperature, negative affect, and a cooling drink on physical aggression. *J Pers Soc Psychol*. 1976;33(3):245–255. doi: 10.1037//0022-3514.33.3.245
 15. Ridgers ND, Salmon J, Timperio A. Too hot to move? Objectively assessed seasonal changes in Australian children's physical activity. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2015;12:77. doi: 10.1186/s12966-015-0245-x
 16. <https://национальныйатлас.рф/> [Internet]. V.M. Kotljakov, editor. *Priroda. Jekologija. Nacional'nyj atlas Rossii*. Vol. 2. Moscow: Roskartografiya; 2007 [cited: 15.09.2021]. Available from: <https://Национальный атлас.рф/cd2/447/447.html> (In Russ).
 17. <https://национальныйатлас.рф/> [Internet]. *Harakteristika sanjekosistem. Nacional'nyj atlas Rossii. T. 2. Priroda. Jekologija*. Moscow: Roskartografiya; 2007 [cited: 15.09.2021]. Available from: <https://Национальный атлас.рф/cd2/447/447.html> (In Russ).
 18. Mulik AB, Ulesikova IV, Mulik IG, et al. Comfort and aesthetics of the living environment as a determinant of an individual's phenotypic and social status. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2019;26(2):31–38. (In Russ). doi: 10.33396/1728-0869-2019-2-31-38
 19. <https://rosstat.gov.ru/> [Internet]. *Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki* [cited: 18.02.2022]. Available from: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/50801?print=1> (In Russ).
 20. <http://psylab.info/> [Internet]. *Frajburgskij lichnostnyj oprosnik*. Available from: <http://psylab.info/> Freiburg Personality Questionnaire/Test Material (Form B) (In Russ).
 21. Leongard K. *Aktsentuirovannyye lichnosti*. Moscow: EKSMO-Press; 2001, 446 p. (In Russ).
 22. Kozlov VV, Mazilov VA, Fetiskin NP. *Social'no-psihologicheskaja diagnostika razvitija lichnosti i malyh grupp. Izdanie 2-e, dopolnennoe i pererabotannoe*. Moscow: Institut psihoterapii i klinicheskoy psihologii; 2018. 720 p. (In Russ).
 23. <http://harakter.info/> [Internet]. Chichin A. *Test na avantjurizm. Razvitiye haraktera*. Available from: <http://harakter.info/index.php/lyudov/19-testy-po-harakteru/test-urovenngativnykh-chert-kharaktera/85-test-na-avantjurizm> (In Russ).
 24. Shatyr YA, Mulik IG, Ulesikova I, et al. Optimization of evaluation of expressiveness and direction of human social activity. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2017;5(4):393–405. (In Russ).
 25. Patent RUS 2623302/12/10/2015. Byul. N 18. Mulik AB, Bezrukova AN, Timofeeva TS, Shatyr YuA, Mulik IG, Antonov GV. *Sposob ocenki sklonnosti k prosocial'nomu-asocial'nomu povedeniju*. Available from: https://ru.espacenet.com/publicationDetails/biblio?FT=D&date=20170616&DB=&locale=ru_RU&CC=RU&NR=2015153131A&KC=A&ND=4 (In Russ).
 26. Delarju VV, Tambieva FA. *Metodiki izuchenija lichnosti*. Kislovodsk: Izdatel'stvo Rostovskogo gosudarstvennogo universiteta; 1998. 114 p. (In Russ).
 27. Mulik AB, Shatyr YuA, Ulesikova IV, et al. Features of personality traits in smoking students — residents of the Northern territories of Russia. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2022;29(9):663–671 (In Russ). doi: 10.17816/humeco89493
 28. Kholmatova KK, Grijbovski AM. Ecological studies in medicine and public health. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2016;23(9):57–64. (In Russ).
 29. Kovesnikov AA. The prevalence of alcoholism among young people of different ethnic groups in the northern region (literature review). *Bulletin of Ugric studies*. 2014;4(4):132–144. (In Russ).
 30. Chartier KG, Hesselbrock MN, Hesselbrock VM. Conclusion: special issue on genetic and alcohol use disorder research with diverse racial/ethnic groups: key findings and potential next steps. *Am J Addict*. 2017;26(5):532–537. doi: 10.1111/ajad.12585
 31. Obradors-Rial N, Ariza C, Rajmil L, Muntaner C. Socioeconomic position and occupational social class and their association with risky alcohol consumption among adolescents. *Int J Public Health*. 2018;63(4):457–467. doi: 10.1007/s00038-018-1078-6
 32. Vangorodskaya SA. The Russian model of alcohol consumption: features and impact on the mortality of the population. *Nauchnye vedomosti. Seriya Filosofiya. Sociologiya. Pravo*. 2018;43(1):28–36. (In Russ). doi: 10.18413/2075-4566-2018-43-1-28-36
 33. Mulik AB, Shatyr YuA, Ulesikova IV, et al. Psychological features of alcohol consumption among students of the European North of Russia. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2022;29(5):323–331. (In Russ). doi: 10.17816/humeco78852

ОБ АВТОРАХ

*** Мулик Александр Борисович**, д-р биол. наук, профессор;
адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, д. 6;
ORCID: 0000-0001-6472-839X
eLibrary SPIN: 8079-9698;
e-mail: mulikab@mail.ru

Шатыр Юлия Александровна, канд. биол. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-9279-5282;
eLibrary SPIN: 2942-6250;
e-mail: yuliashatyr@gmail.com

Улесикова Ирина Владимировна, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0001-9284-3280;
eLibrary SPIN: 9859-6036;
e-mail: ulesikovairina@mail.ru

Юсупов Владислав Викторович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-5236-8419;
eLibrary SPIN: 9042-3320;
e-mail: vmed_37@mail.ru

Зубенко Александр Иванович, канд. мед. наук;
ORCID: 0009-0000-4288-7162;
eLibrary SPIN: 6603-2420;
e-mail: vmed_37@mail.ru

Соловьев Андрей Горгоньевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-0350-1359;
eLibrary SPIN: 2952-0619;
e-mail: ASoloviev1@yandex.ru

Назаров Никита Олегович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-0668-4664;
eLibrary SPIN: 9126-2809;
e-mail: naznik86@gmail.com

AUTHORS' INFO

*** Alexander B. Mulik**, Dr. Sci. (Biol.), professor;
address: 6 Akademika Lebedeva street, 194044 Saint Petersburg,
Russian Federation;
ORCID: 0000-0001-6472-839X;
eLibrary SPIN: 8079-9698;
e-mail: mulikab@mail.ru

Yulia A. Shatyr, Cand. Sci. (Biol.), associate professor;
ORCID: 0000-0001-9279-5282;
eLibrary SPIN: 2942-6250;
e-mail: yuliashatyr@gmail.com

Irina V. Ulesikova, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: 0000-0001-9284-3280;
eLibrary SPIN: 9859-6036;
e-mail: ulesikovairina@mail.ru

Vladislav V. Yusupov, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: 0000-0002-5236-8419;
eLibrary SPIN: 9042-3320;
e-mail: vmed_37@mail.ru

Alexander I. Zubenko, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0009-0000-4288-7162;
eLibrary SPIN: 6603-2420;
e-mail: vmed_37@mail.ru

Andrey G. Soloviev, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: 0000-0002-0350-1359;
eLibrary SPIN: 2952-0619;
e-mail: ASoloviev1@yandex.ru

Nikita O. Nazarov, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-0668-4664;
eLibrary SPIN: 9126-2809;
e-mail: naznik86@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco596456>

Таргетированный подход к оценке влияния условий проживания и социальных факторов среды обитания на медико-демографический статус сельских территорий Арктической зоны Российской Федерации

А.А. Дударев, А.В. Дожди́ков

Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. В Федеральном законе № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» к «факторам среды обитания, которые оказывают или могут оказывать воздействие на человека и (или) на состояние здоровья будущих поколений», наряду с химическими, физическими и биологическими отнесены факторы «социальные». В рамках раздела «Состояние здоровья населения в связи с состоянием окружающей природной среды и условий проживания» системы государственного санитарно-эпидемиологического нормирования утверждено значительное количество нормативно-методических документов, направленных на оценку влияния на здоровье населения химических, физических и биологических факторов среды обитания, при этом не разработано ни одного документа, касающегося «социальных факторов среды обитания» и «условий проживания». В «Стратегии развития Арктической зоны Российской Федерации (АЗРФ) и обеспечения национальной безопасности на период до 2035 года» к «основным опасностям, вызовам и угрозам, формирующим риски для развития АЗРФ» отнесены явные признаки ухудшения медико-демографической ситуации, где наряду с миграционным оттоком, сокращением численности, высокой смертностью населения, отмечено «отставание от общероссийских значений показателей, характеризующих качество жизни населения», низкий уровень развития социальной, жилищной, коммунальной, транспортной инфраструктур.

Цель и задачи. Разработка концепции «условий проживания» как совокупности «социальных факторов среды обитания», формируемой «социальной инфраструктурой» населённого пункта; разработка концептуальной модели детерминант здоровья человека, обозначающей место условий проживания (социальной инфраструктуры) во фрейме среды обитания; научное обоснование понятия «вредного воздействия социальных факторов среды обитания»; разработка таргетированного подхода к оценке влияния условий проживания на медико-демографический статус сельских территорий АЗРФ с использованием балльной системы оценки условий проживания, позволяющей ранжировать отдельные селения по величине инфраструктурных индексов и интегрального индекса условий проживания (ИИУП).

Практическая значимость. Реализация на практике предложенного таргетированного методологического подхода позволит научно обосновывать необходимость принятия в отношении выявленных «территорий риска», «групп риска» и «патологий риска», дифференцированных мер (управленческих решений), направленных на улучшение условий проживания, сохранение здоровья населения, обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия, снижение интенсивности отрицательных тенденций демографических процессов в регионах АЗРФ.

Ключевые слова: Арктика; АЗРФ; Ненецкий АО; условия проживания; социальные факторы среды обитания; социальная инфраструктура; ЖКХ; медико-демографический статус; рождаемость; смертность.

Как цитировать:

Дударев А.А., Дожди́ков А.В. Таргетированный подход к оценке влияния условий проживания и социальных факторов среды обитания на медико-демографический статус сельских территорий Арктической зоны Российской Федерации // Экология человека. 2023. Т. 30. № 8. С. 639–653.

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco596456>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco596456>

Targeted approach to assessing the impact of living conditions and social factors of the habitat on the medico-demographic status of rural territories in the Arctic zone of the Russian Federation

Alexey A. Dudarev, Alexey V. Dozhdikov

North-West Public Health Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: According to the Federal Law “On Sanitary-Epidemiological Well-being of the Population” the “environmental factors that have or may have an impact on humans and on health of future generations” along with chemical, physical and biological factors, also include “social factors”. Within framework of section “State of Public Health in Connection with the State of Natural Environment and Living Conditions” of the system of state sanitary and epidemiological regulation, a significant number of normative and methodological documents have been approved aimed at assessing the impact of chemical, physical and biological environmental factors on population health, while not a single document has been developed concerning “social factors of habitat” or “living conditions”. In the “Strategy for the Development of the Arctic Zone of the Russian Federation (AZRF) until 2035”, the “main dangers, challenges and threats that form risks for development of AZRF” include clear signs of deterioration in medico-demographic situation, where, along with migration outflow, reduction of population number, high mortality rate, “lag behind all-Russian values of indicators characterizing quality of life”, poor state of social, housing, communal, transport infrastructure were noted.

OBJECTIVES: development of the concept of “living conditions” as a set of “social factors of habitat” formed by “social infrastructure” of a settlement; development of conceptual model of determinants of human health, indicating place of living conditions (social infrastructure) in the frame of habitat; scientific substantiation of concept of “harmful effects of social factors of habitat”; development of targeted approach to assessing the impact of living conditions on medico-demographic status of rural areas of AZRF using scoring system for assessing living conditions, which makes it possible to rank individual villages according to the value of infrastructure indices and the integral index of living conditions (IILC).

PRACTICAL SIGNIFICANCE: Implementation in practice of the proposed targeted methodological approach will make it possible to scientifically substantiate the need to take differentiated measures (managerial decisions) in relation to the identified “risk territories”, “risk group”, and “risk pathologies”, aimed at improving living conditions, preserving public health, ensuring sanitary-epidemiological well-being, reducing the intensity of negative trends in demographic processes in the regions of AZRF.

Keywords: Arctic; AZRF; Nenets autonomous okrug; living conditions; social factors of the habitat; social infrastructure; housing and communal services; medico-demographic status; birth rate; mortality.

To cite this article:

Dudarev AA, Dozhdikov AV. Targeted approach to assessing the impact of living conditions and social factors of the habitat on the medico-demographic status of rural territories in the Arctic zone of the Russian Federation. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2023;30(8):639–653.

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco596456>

Received: 29.09.2023

Accepted: 08.11.2023

Published online: 15.11.2023

ВВЕДЕНИЕ

Глобальная парадигма и социальные детерминанты здоровья

Как индивидуальное, так и общественное (популяционное) здоровье имеет многофакторную обусловленность. Появившееся в 1970-х понятие «детерминанты здоровья» относится к факторам (и группам факторов), которые могут оказывать на здоровье значительное влияние (как положительное, так и отрицательное). Глобальная парадигма здоровья к началу 1990-х оперировала четырьмя базовыми группами детерминант здоровья: 1) индивидуальные биологические/генетические характеристики; 2) индивидуальные поведенческие характеристики (образ жизни, физическая активность, диета, алкоголь и др.); 3) состояние окружающей среды (загрязнение воздуха, воды, почвы и др.); 4) доступность и качество медицинского обслуживания.

К концу XX века в глобальной научной среде сформировалось понимание того, что ни индивидуальные, ни инвайроментальные, ни медицинские факторы риска здоровью, не могут в полной мере объяснить интенсивно нараставший прирост смертности от соматических заболеваний. Данный факт сместил акцент в исследованиях «детерминант здоровья» в область «социального контекста», анализ которого касается влияния коллективных или групповых характеристик на индивидуальные показатели здоровья. «Социальный контекст» в настоящее время понимается, прежде всего, как комплекс специфичных социальных факторов, влияющих на формирование патологий в отдельных популяциях, проживающих на обособленных территориях.

Придавая большое значение социальной природе здоровья как социального феномена, Всемирная организация здравоохранения с 1990-х содействовала разработке научной концепции «социальных детерминант здоровья» (СДЗ). Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)¹, СДЗ — это «условия, в которых люди рождаются, растут, работают, живут и стареют, а также более широкий набор сил и систем, формирующих условия повседневной жизни».

В настоящее время существует множество концептуальных моделей, которые по-разному интерпретируют общее понятие СДЗ и отдельные его составляющие, однако общепризнанной становится многоуровневая концепция, объединяющая несколько взаимосвязанных и взаимозависимых уровней СДЗ, начиная от индивидуальных поведенческих характеристик (микроуровень) и заканчивая благосостоянием государства (макроуровень). При этом сегодня отсутствует *единое представление о сущности*

промежуточного мезоуровня СДЗ, для анализа которого ещё не разработана общая теоретико-методологическая база [1]. Некоторые зарубежные авторы обозначают мезоуровень СДЗ термином «институциональные структуры», что соответствует устоявшемуся термину «социальная инфраструктура».

В октябре 2007 г. была утверждена «Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года»², «направленная на увеличение продолжительности жизни населения, сокращение уровня смертности, рост рождаемости, регулирование внутренней и внешней миграции, сохранение и укрепление здоровья населения, и улучшение на этой основе демографической ситуации в стране». «Достижение целей демографической политики РФ зависит от успешного решения широкого круга задач социально-экономического развития, включая создание эффективной социальной инфраструктуры».

Среда обитания и условия проживания

Согласно Федеральному закону № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»³ к «факторам среды обитания, которые оказывают или могут оказывать воздействие на человека и (или) на состояние здоровья будущих поколений», наряду с химическими, физическими и биологическими, отнесены также факторы «социальные (питание, водоснабжение, условия быта, труда, отдыха)».

В Руководстве Р 1.1.002-96 «Классификация нормативных и методических документов системы государственного санитарно-эпидемиологического нормирования»⁴ имеется раздел 2.1.10 «Состояние здоровья населения в связи с состоянием окружающей природной среды и условий проживания». В контексте данного раздела нормирования утверждено значительное количество нормативно-методических документов, направленных на оценку влияния на здоровье населения химических, физических и биологических факторов среды обитания, при этом не разработано ни одного документа, касающегося «социальных факторов среды обитания» и «условий проживания».

Сегодня данная область гигиенических знаний лишена не только проработанных концептуальных основ, но и внятного понятийно-категориального аппарата.

¹ Social determinants of health. World Health Organization. Дата обращения: 04.09.2023. Доступ по ссылке: https://www.who.int/health-topics/social-determinants-of-health#tab=tab_1

² Указ Президента Российской Федерации от 9 октября 2007 г. № 1351 «Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года». Дата обращения: 04.09.2023. Доступ по ссылке: <https://base.garant.ru/191961/>

³ Федеральный закон Российской Федерации № 52-ФЗ от 30 марта 1999 г. «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения». Дата обращения: 04.09.2023. Доступ по ссылке: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_22481/

⁴ Руководство Р 1.1.002-96 «Классификация нормативных и методических документов системы государственного санитарно-эпидемиологического нормирования» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 14.05.1996). Дата обращения: 04.09.2023. Доступ по ссылке: <https://base.garant.ru/71312434/>

В терминологическом поле данного исследовательского направления присутствует неоднозначность, обусловленная, прежде всего, отсутствием адекватных научных определений, разграничивающих базовые понятия («окружающей среды» и «среды обитания», «условий проживания» и «условий жизни»), разнообразием смыслов, вкладываемых разными авторами в базовые и производные понятия (особенно, в «социальные факторы среды обитания»), низкой ассоциацией базовых понятий с производными.

Окружающая (природная) среда — это природные качества и особенности некоторой местности. Окружающая среда (в виде объектов живой и неживой природы) обычно рассматривается как часть среды, с которой взаимодействует человек. Другая часть — антропогенная среда (в Федеральном законе № 52-ФЗ она названа «искусственной»), созданная или преобразованная человеческой деятельностью (промышленной, строительной, хозяйственной и др.) и представляющая собой результат воздействия человека на природную среду. Таким образом, с гигиенической точки зрения, среда обитания человека — это совокупность природных и антропогенных объектов, явлений и процессов, формирующих специфический комплекс факторов, воздействующих на человека, проживающего в определённой местности. Комплекс факторов «среды обитания» охватывает всю совокупность химических, физических, биологических и социальных факторов, специфичных для конкретной территории (населённого пункта).

Другая группа базовых понятий, требующих конкретизации применительно к определённой территории (населённому пункту) — условия «проживания» и «условия жизни» («жизнедеятельности»). «Условия жизни» — максимально широкая категория, представляющая собой совокупность множества компонентов, характеризующих ситуацию на локальном, региональном и государственном уровнях в разнообразных сферах (от природно-климатических и экологических до финансово-экономических, политических и правовых).

«Условия проживания» — узкая подкатегория «местного значения» внутри широкой категории «условия жизни» (жизнедеятельности). Условия проживания — понятие «семейно-жизненное», характеризующее положение дел в конкретном населённом пункте с жильём, коммунальными удобствами, продуктами питания, товарами и услугами, медицинской помощью, воспитанием и образованием детей, прочими повседневными заботами жителей. Условия проживания, в отличие от условий жизни, определяются исключительно социальными факторами среды обитания.

Условия проживания в населённом пункте — это совокупность компонентов социальной инфраструктуры, развитость и эффективность функционирования которых является одной из важнейших составляющих условий жизни (жизнедеятельности) и качества жизни резидентов населённого пункта.

Важно подчеркнуть, что «производственная среда», в которой работающие лица проводят лишь часть суток и которая крайне неоднородна по условиям труда и производственным факторам, должна рассматриваться отдельно от «условий проживания», относительно однородных для всех жителей конкретной местности (включая детей, пенсионеров, инвалидов и других неработающих лиц).

На рис. 1 представлена новая концептуальная восьмиуровневая модель детерминант здоровья человека, обозначающая место условий проживания (социальной инфраструктуры) во фрейме среды обитания и разграничивающая социальные детерминанты здоровья микро-, мезо- и макроуровней. Согласно представленной модели социальные факторы среды обитания (социальная инфраструктура), формирующие условия проживания, относятся к социальным детерминантам здоровья мезоуровня. Модель построена в развитии идей G. Dahlgren & M. Whitehead [2] и U. Bronfenbrenner [3].

Социальные факторы среды обитания и социальная инфраструктура населённого пункта

Социальные факторы среды обитания — это количественные и качественные характеристики элементов социальной инфраструктуры, определяющие степень благоустроенности, удобства и комфорта проживания, возможности приобретения продуктов питания, товаров и услуг, сохранения здоровья и удовлетворения разнообразных потребностей населения.

Социальная инфраструктура населённого пункта — это комплекс объектов (зданий, сооружений и коммуникаций) в ведении предприятий, учреждений и организаций, функционально обеспечивающих условия проживания и удовлетворение всевозможных потребностей и интересов жителей.

Социальная инфраструктура подразделяется на социально-бытовую и социально-культурную (рис. 2). Социально-бытовая инфраструктура населённого пункта обеспечивает удовлетворение базовых потребностей резидентов в жилье, продуктах питания, транспортном обслуживании, приобретении товаров и услуг. Социально-культурная инфраструктура населённого пункта обеспечивает сохранение здоровья и удовлетворение физических, интеллектуальных, духовных, творческих потребностей и интересов жителей.

Отсутствие, нехватку или ненадлежащую эффективность функционирования каких-либо элементов социальной инфраструктуры следует расценивать как вредное воздействие социальных факторов среды обитания на здоровье и благополучие жителей населённого пункта. Например, отсутствие в поселке водоснабжения с водоподготовкой, отсутствие бань, аптек, ограниченный доступ к квалифицированной врачебной помощи напрямую повышает риски здоровью жителей, а отсутствие



Рис. 1. Модель детерминант здоровья человека, позиционирующая условия проживания в структуре среды обитания.

Fig. 1. Model of determinants of human health, positioning living conditions in the structure of the habitat.

канализации, сбора и вывоза отходов, централизованного отопления, общепита (при нерегулярном снабжении продовольствием), досуговой инфраструктуры влечёт за собой опосредованный ущерб здоровью местных жителей.

Дальнейшей задачей настоящего исследования является разработка подходов к оценке влияния социальной инфраструктуры населённого пункта, то есть условий проживания (социальных факторов среды обитания), на здоровье и благополучие местных жителей.

Таргетированный подход к оценке влияния условий проживания (социальной инфраструктуры) на здоровье и благополучие населения

Принцип таргетированного подхода

В отличие от официальной государственной статистики, оперирующей данными по крупным административно-территориальным единицам (субъектам Российской Федерации, городам и посёлкам городского типа федерального и регионального значения) и муниципальным образованиям (муниципальным районам и округам), в фокусе таргетированного подхода фигурирует отдельный населённый пункт как наименьшая единица (четвёртый уровень) административно-территориального устройства Российской Федерации.

Таргетированный подход, лежащий в основе предлагаемой методологии, ориентирован на выявление

специфических свойств (признаков, закономерностей), присущих целевым объектам исследований (в настоящем исследовании — отдельным населённым пунктам). В противоположность поиску единого решения для генеральной совокупности (муниципального, регионального или федерального уровня) таргетированный подход, базируясь на информации, полученной по целевым объектам, позволяет дифференцированно подойти к разработке научно-обоснованных мер, направленных на принятие решений в отношении как отдельных населённых пунктов, так и их групп.

Предлагаемый таргетированный подход касается сельских населённых пунктов (малых по площади и количеству жителей), то есть территорий компактного проживания сравнительно малочисленных групп населения, для которых условия проживания (социальная инфраструктура) относительно однородны в границах всего поселения (посёлка, села, деревни). Для городов и крупных посёлков городского типа, внутри которых социальная инфраструктура значительно более развита и разнообразна территориально (пространственно), предлагаемая методология не вполне применима.

Актуальность применения таргетированного подхода к сельским территориям Арктической зоны Российской Федерации

АЗРФ кардинально отличается от регионов средних и южных широт в силу экстремальности

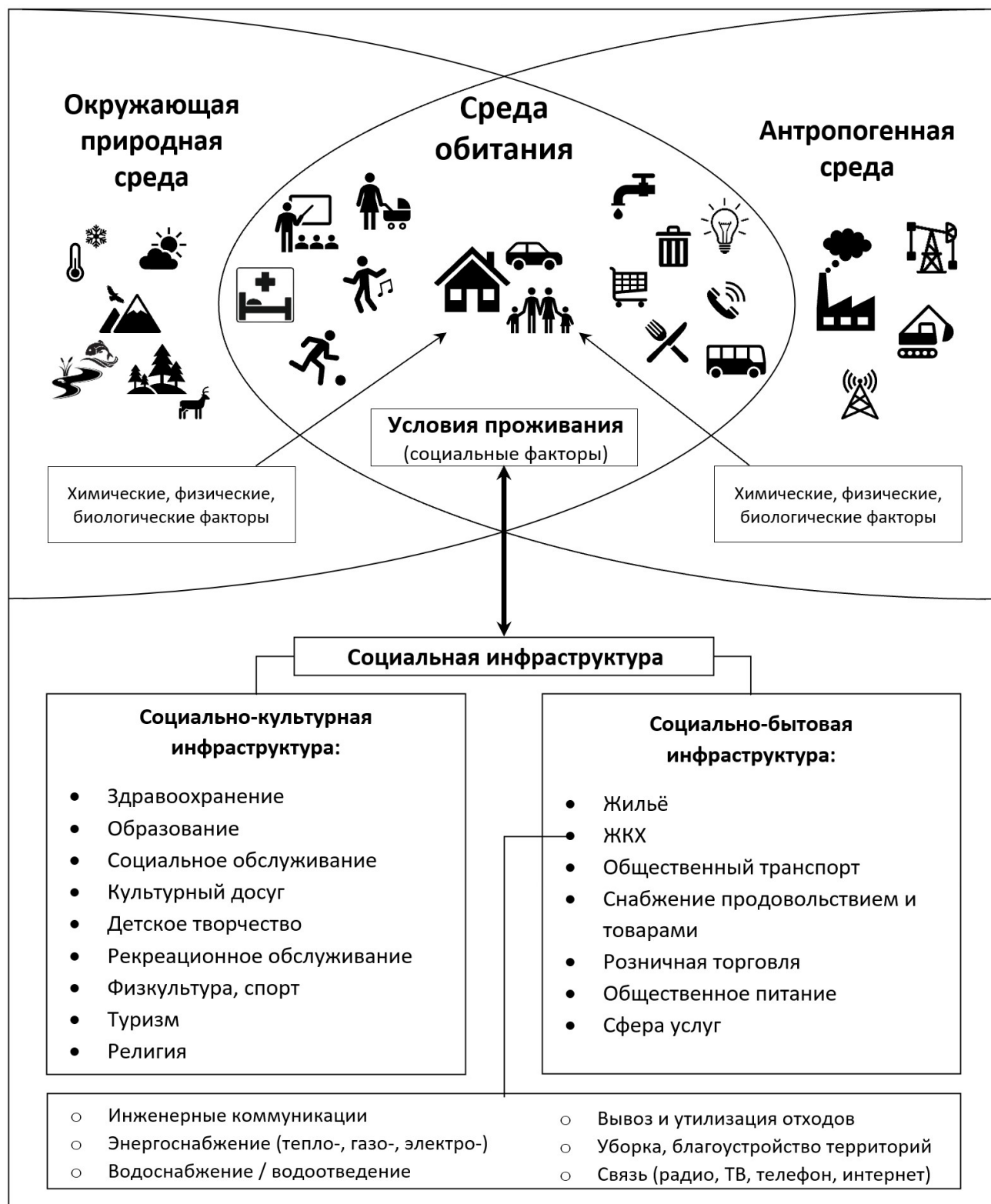


Рис. 2. Условия проживания в населённом пункте как совокупность компонентов социальной инфраструктуры (социальные факторы среды обитания) на стыке окружающей природной и антропогенной сред.

Fig. 2. Living conditions in a settlement as a set of components of social infrastructure (social factors of the habitat) at the junction of the natural and anthropogenic environments.

природно-климатических условий, высокой зависимости жизнеобеспечения от поставок топлива, продовольствия и товаров первой необходимости из других регионов,

дисперсно-очагового характера расселения, малочисленности и крайне низкой плотности постоянного населения, территориальной разобщённости, отдалённости

и труднодоступности множества сельских населённых пунктов, в которых условия проживания различаются, но в целом характеризуются неразвитостью современной социальной инфраструктуры.

Многие селения АЗРФ лишены наземного транспортного сообщения не только с административными центрами, но и с соседними населёнными пунктами; во многих посёлках наблюдается высокий износ жилья, устаревшая техническая оснащённость зданий и сооружений, отсутствие централизованного энерго-, газо-, водоснабжения и водоотведения; некоторые сёла обеспечиваются исключительно привозной водой, а некоторые — не имеют никакого водоснабжения (жители самостоятельно доставляют воду и заготавливают лёд с близлежащих водоёмов); основная масса селений не имеет организованной системы сбора и вывоза отходов; в значительной доле малых сёл отсутствуют школы, детские сады, дома культуры, спортивные объекты; для многих селений характерен ограниченный доступ населения к медицинской помощи [4].

Депопуляционные тенденции в Арктической зоне Российской Федерации

Неблагоприятные условия проживания (включая отсутствие возможностей для образования детей) становятся одной из главных причин (наряду с «климатическими условиями» и «трудоустройством») миграционного оттока населения из российской Арктики. Официальная статистика и ряд исследований [5–9] демонстрируют значительное ухудшение в последние десятилетия демографической ситуации в регионах АЗРФ.

Отрицательный характер миграционных процессов ставит под угрозу стратегические планы по масштабному освоению Арктики [6]. Потеря регионами Севера постоянного населения обуславливает ряд социально-экономических проблем: старение населения и увеличение демографической нагрузки; снижение качественных характеристик трудового потенциала, прежде всего за счёт отъезда квалифицированных и молодых специалистов [7].

В российской Арктике признаки формирования депопуляционной тенденции очевидны, прежде всего, среди сельского населения. В Ненецком автономном округе (НАО) демографическую ситуацию в сельской местности следует характеризовать как критическую — при столь высоких показателях смертности (пока что компенсируемых высокой рождаемостью) и ещё более высоких показателях миграционной убыли, вполне вероятно дальнейшее (а в перспективе уже необратимое) сокращение «обитаемости» сельских территорий НАО [10].

Основными причинами миграции из сельских территорий АЗРФ являются «низкий уровень доходов, безработица и сложные условия жизни» [6]. Именно сельские жители арктических регионов (включая коренное население) представляют собой наиболее уязвимое «первичное

звено» формирования негативных тенденций демографических процессов в АЗРФ.

Смертность, суициды и алкоголизм в Арктической зоне Российской Федерации

В «Стратегии развития Арктической зоны Российской Федерации и обеспечения национальной безопасности на период до 2035 года»⁵ к «основным опасностям, вызовам и угрозам, формирующим риски для развития Арктической зоны» отнесены (в том числе) явные признаки ухудшения медико-демографической ситуации, где наряду со «снижением естественного прироста населения, миграционным оттоком и сокращением численности населения», отмечено «отставание от общероссийских значений показателей, характеризующих качество жизни в Арктической зоне, в том числе ожидаемой продолжительности жизни, смертности лиц трудоспособного возраста, младенческой смертности».

Результаты ряда исследований [11–14] свидетельствуют о том, что в регионах АЗРФ уровни общей смертности сельского населения существенно превышают уровни общей смертности городского населения; по внешним причинам смерти различия достигают кратных величин.

Основной «вклад» во внешние причины смерти в АЗРФ вносят самоубийства, убийства, транспортные несчастные случаи (прежде всего, при эксплуатации малой моторной техники), утопления, обморожения, ожоги и отравления алкоголем. Высокие уровни внешних причин смерти «характеризуют психосоциальное неблагополучие общества» [14].

Злоупотребление алкоголем является главной причиной преждевременной смерти и непосредственным триггером внешних причин смерти на Крайнем Севере [15–17]. По данным 1960–2005 гг. было изучено географическое распределение по 73 регионам РФ показателей смертности, жёстко связанной с алкоголем (отравления алкоголем, убийства, самоубийства, другие внешние причины, циррозы печени и панкреатиты). Результаты анализа свидетельствуют, что в европейской части России рост связанных с алкоголем смертей происходит с юга на север: от 7% в Дагестане до 15% в Республике Коми (в европейской части России), и с запада на восток: абсолютным лидером по связанной с алкоголем смертности является Чукотский АО (26%) [18].

Смертность от самоубийств (СоС) — один из наиболее важных индикаторов общественного здоровья, свидетельствующий о качестве жизни населения и его социальном благополучии [16]. Анализ официальных статистических данных за период 1993–2015 гг. показал, что в большинстве регионов АЗРФ стандартизованные

⁵ Указ Президента Российской Федерации от 26 октября 2020 г. № 645 «О Стратегии развития Арктической зоны Российской Федерации и обеспечения национальной безопасности на период до 2035 года». Дата обращения: 04.09.2023.

Доступ по ссылке: <https://base.garant.ru/74810556/>

по возрасту показатели СоС превышают среднероссийские уровни на сотни процентов; СоС вносит максимальный вклад в смертность от внешних причин в Ненецком АО и Чукотском АО; детская СоС носит регулярный характер в Республике Саха и Архангельской области [16].

В НАО стандартизованные показатели СоС, усреднённые за 2002–2012 гг., составили 50,7 на 100 тыс. среди некоренного населения и 72,7 на 100 тыс. — среди ненцев. Наиболее высокие уровни СоС были отмечены среди ненцев-мужчин в возрасте 20–29 лет (391 на 100 тыс.) [17]. Алкоголь присутствовал в крови 74% мужчин и 83% женщин, погибших в результате суицида в НАО в период 2002–2012 (среди ненцев: 78% мужчин и 92% женщин) [18].

Результаты вышеперечисленных исследований дают ясное понимание того, что население АЗРФ (прежде всего, сельское, включая коренное) характеризуется наиболее высокими (в сравнении со среднероссийскими) показателями общей смертности, особенно высокими уровнями алкоголь-атрибутивной смертности от внешних причин, в том числе алкогольных суицидов. Помимо повышения смертности, алкоголизм ведёт к увеличению числа разводов, снижению рождаемости, росту заболеваемости взрослых и детей, сокращению продолжительности жизни.

В чём причина массового алкоголизма в российской Арктике? Очевидно, что помимо индивидуальных биологических/генетических факторов, алкоголизм может быть обусловлен социальными детерминантами здоровья (см. рис. 1) всех трёх уровней: микроуровня (образ жизни и среда общения), мезоуровня (условия проживания и производственная среда) и макроуровня (социально-экономическая, политическая и культурная среда).

Алкоголизм в АЗРФ развивается под влиянием комплекса факторов, среди которых существенную роль может играть дефицит возможностей для какой-либо досуговой активности (кроме пьянства), обусловленный низким качеством условий проживания.

Президент Владимир Путин считает проблему алкоголизма в России решаемой. На встрече с губернатором Магаданской области Сергеем Носовым в октябре 2022 г. президент выразил уверенность, что алкоголизм в Магаданской области связан с «недостаточно развитой социальной инфраструктурой». Для борьбы с алкоголизмом Владимир Путин предложил губернатору развивать образование, медицину, спортивные и культурные объекты. «Надо, чтобы людям было чем заниматься. Уверен, что именно возможность заняться саморазвитием, интересным делом, хобби — чрезвычайно важна»⁶.

В числе приоритетных задач Единого плана реализации Основ государственной политики Российской

Федерации в Арктике на период до 2035 года⁷ заявлены «разработка схем оптимального размещения объектов социальной инфраструктуры, в том числе организаций медицинских, образовательных, оказывающих услуги в сфере культуры, физической культуры и спорта, в целях обеспечения их доступности для населения с учётом особенностей проживания коренных малочисленных народов, а также плана строительства, реконструкции, капитального ремонта и оснащения объектов социальной, жилищной, коммунальной и транспортной инфраструктуры, модернизация первичного звена здравоохранения, включая материально-техническую базу, обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения» регионов АЗРФ.

МЕТОДОЛОГИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕТИРОВАННОГО ПОДХОДА

Общий алгоритм

Для групп населения, проживающих на какой-либо территории, используется понятие популяционного здоровья. Таргетированный подход к оценке влияния социальной инфраструктуры (условий проживания) на популяционное здоровье и благополучие жителей отдельных населённых пунктов основывается на показателях, характеризующих их медико-демографический статус.

Медико-демографический статус какой-либо территории — это совокупность основных медико-демографических показателей (рождаемости, смертности, включая младенческую и детскую, естественного и миграционного прироста), которые являются наиболее информативными и объективными критериями общественного здоровья и характеризуют уровень благополучия населения.

Методология использования таргетированного подхода (применительно к отдельным населённым пунктам) состоит из четырёх стадий:

- сбор и обработка медико-демографических данных;
- сбор и обработка информации о социальной инфраструктуре;
- балльная оценка условий проживания (социальной инфраструктуры);
- выявление ассоциаций между показателями, характеризующими медико-демографический статус и условия проживания (социальная инфраструктура), с применением методов статистического анализа.

⁶ Путин назвал проблему алкоголизма в России решаемой // Коммерсантъ. 21 октября, 2022. Доступ по ссылке: <https://www.kommersant.ru/doc/5631230>

⁷ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 15 апреля 2021 г. № 996-р «Об утверждении Единого плана мероприятий по реализации Основ государственной политики Российской Федерации в Арктике на период до 2035 года и Стратегии развития Арктической зоны Российской Федерации и обеспечения национальной безопасности на период до 2035 года». Дата обращения: 04.09.2023. Доступ по ссылке: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400560856/>

Сбор и обработка медико-демографических данных

Медико-демографические данные в разрезе отдельных сельских населённых пунктов в материалах Росстата отсутствуют.

Источниками медико-демографической информации в разрезе отдельных населённых пунктов какого-либо субъекта РФ являются записи актов о рождении и смерти региональных органов ЗАГС. В соответствии с Федеральным законом № 143-ФЗ «Об актах гражданского состояния»⁸ в запись акта о рождении вносятся следующие сведения: дата и место рождения, пол ребенка, живорождённый или мертворождённый; количество родившихся детей (один, двойня или более детей); национальность родителей (вносится по желанию), место жительства родителей, а в запись акта о смерти вносятся: дата и место рождения умершего, последнее место жительства, пол, национальность (если указана в документе, удостоверяющем личность умершего), дата и место смерти, причины смерти (на основании документа, подтверждающего факт смерти).

Подробную информацию обо всех случаях рождений и смертей, имевших место на какой-либо территории, необходимо собрать за многолетний период (не менее 20 лет), что особенно важно для малонаселённых местностей, каковыми являются сельские территории АЗРФ, где среднегодовое количество рождений и смертей невелико. Многолетние сведения о каждом случае рождения и смерти резидентов изучаемой территории следует перевести в электронный формат баз данных. Каждому случаю смерти в базе данных должен быть присвоен трёхзначный код МКБ (Международной классификации болезней) с указанием основной причины смерти и сопутствующих заболеваний (состояний), способствовавших наступлению смерти.

В дополнение к сведениям из ЗАГС о рождаемости/смертности необходимо за каждый год в течение 20-летнего периода собрать данные о численности и возрастно-половой структуре населения каждого сельского населённого пункта изучаемой территории по 11-ти возрастным диапазонам: до 1 года, 0–4, 5–14, 15–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70–79, 80 лет и старше. Этими сведениями располагают территориальные органы статистики или медицинские информационно-аналитические центры (МИАЦ).

Собранная за каждый год (в течение 20-летнего периода) информация о численности и возрастно-половой структуре населения отдельных посёлков кардинально расширяет возможности обработки и анализа базы данных смертности, так как позволяет производить

стандартизацию показателей по возрасту (обязательное условие для сравнительного анализа) отдельно для мужчин и женщин (особенно важно при изучении онкосмертности), анализировать стандартизованные показатели в пространстве (территориальное распределение) и времени (динамические ряды и тренды), а также при группировке населённых пунктов (включая зонирование территории) по различным критериям, выявлении «территорий риска» и «групп риска» (возрастные группы населения).

Показатели младенческой смертности (от момента рождения до наступления 1 года) и смертности детей до 5 лет (от момента рождения до наступления 5 лет) рассчитываются на 1000 детей, родившихся живыми, фактическое число которых можно получить из записей актов о рождении (в органах ЗАГС). Показатели смертности детей до 15 лет рассчитываются (на 10 тыс. населения) при суммировании числа умерших детей в возрастных диапазонах 0–4 и 5–14 лет.

При расчётах стандартизованных показателей смертности (общей и основных причин смерти) в качестве стандарта возрастной структуры населения Росстат использует Европейский стандарт 1976 г.⁹, а при расчётах показателей смертности от злокачественных новообразований Раковый регистр РФ (и Международное агентство по изучению рака) использует Мировой стандарт 1966 г.^{10,11}. Предложенные нами для сбора данных о возрастно-половой структуре населения 10-летние возрастные диапазоны (начиная с 20–29 лет и до 70–79 лет) соответствуют вдвое укрупнённым 5-летним возрастным диапазонам Европейского и Мирового стандартов, что упрощает и оптимизирует процессы сбора данных по малонаселённым территориям и дальнейшей стандартизации показателей смертности прямым методом.

Показатели ежегодного естественного прироста населения какой-либо территориальной единицы рассчитываются как разность между числом родившихся и числом умерших (на 1000 населения); величина показателей может быть как положительной, так и отрицательной.

Что касается показателей миграционного прироста, то информация в разрезе муниципальных образований о «прибытии/выбытии» содержится в «Базе данных показателей муниципальных образований» Росстата¹²; более подробной информацией (по отдельным населённым пунктам) располагают территориальные органы статистики.

⁸ Федеральный закон Российской Федерации от 15 ноября 1997 г. № 143-ФЗ «Об актах гражданского состояния». Дата обращения: 04.09.2023. Доступ по ссылке: <https://base.garant.ru/173972/>

⁹ Waterhouse J., Muir C.S., Correa P., Powell J. Cancer Incidence in Five Continents Volume 3: A Technical Report // International Agency for Research on Cancer. 1976. P. 456.

¹⁰ Segi M. Cancer Mortality for Selected Sites in 24 Countries (1950–57) // Tohoku University School of Public Health. 1960.

¹¹ Doll R, Payne P, Waterhouse J. Cancer Incidence in Five Continents Volume 1: A Technical Report // Springer-Verlag, Berlin. 1966.

¹² База данных показателей муниципальных образований. Дата обращения: 04.09.2023. Доступ по ссылке: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Munst.htm>

Сбор и обработка информации о социальной инфраструктуре

Данные по социальной инфраструктуре в разрезе отдельных сельских населённых пунктов в публикуемых материалах Росстата отсутствуют.

Источниками информации о социально-бытовой и социально-культурной инфраструктуре отдельных сельских поселений являются: пояснительные записки к региональным Схемам территориального планирования, пояснительные записки к Проектам генеральных планов муниципальных образований, Паспорта муниципальных образований (размещаются на официальных сайтах региональных администраций), «База данных показателей муниципальных образований» Росстата. Детальная информация может быть запрошена в территориальных органах Федеральной службы государственной статистики.

Для каждого сельского населённого пункта следует собрать информацию (и перевести её в электронный формат базы данных) по показателям, характеризующим социально-бытовую (X_n) и социально-культурную (Y_n) инфраструктуры (приложение 1). Сбор данной информации следует производить как минимум для трёх временных «срезов»: в начале, середине и конце изучаемого периода, что обусловлено необходимостью хронологического отслеживания ввода в эксплуатацию новых (или прекращения функционирования старых) объектов социальной инфраструктуры, а также «модернизации» систем ЖКХ, например, замены децентрализованной системы водоснабжения на централизованную, или установки системы водоподготовки там, где её раньше не было. В дальнейшем эта информация должна быть учтена (адаптирована ко всему периоду наблюдения) при выполнении балльной оценки условий проживания в населённом пункте.

Балльная система оценки условий проживания (социальной инфраструктуры) в населённом пункте

Социальная инфраструктура как совокупность социально-бытовой и социально-культурной инфраструктур сельского населённого пункта оценивается с применением балльной системы, на основании которой рассчитываются индексы социально-бытовой инфраструктуры (ИСБИ), социально-культурной инфраструктуры (ИСКИ) и интегральный индекс условий проживания (ИИУП).

Приложение 1 (doi: 10.17816/humeco596456-4187327). содержит рекомендуемую количественную оценку каждого частного компонента (в составе сводных показателей) в баллах и весовых коэффициентах (где требуется «взвешивать» долевые параметры). Величины «взвешенных» компонентов (отопление, электроснабжение, газоснабжение, водоотведение) определяются перемножением базовых баллов на весовые коэффициенты (от 0,25 до 1,0).

Величины сводных показателей X_n и Y_n формируются суммой баллов за каждый частный компонент. ИСБИ

и ИСКИ рассчитываются как суммы баллов за каждый сводный показатель (X_n и Y_n):

$$\text{ИСБИ} = X_1 + X_2 + \dots + X_n;$$

$$\text{ИСКИ} = Y_1 + Y_2 + \dots + Y_n.$$

ИИУП представляет собой сумму баллов инфраструктурных индексов:

$$\text{ИИУП} = \text{ИСБИ} + \text{ИСКИ}.$$

В соответствии с предложенной схемой максимально возможная (по сумме баллов) величина ИИУП составит 150 баллов, из которых ИСБИ — 100 баллов и ИСКИ — 50 баллов.

Статистический анализ данных для выявления ассоциаций между показателями, характеризующими медико-демографический статус и условия проживания (социальную инфраструктуру)

В отличие от медико-демографических показателей, представляющих собой количественные (численные) переменные, индексы ИИУП, ИСБИ и ИСКИ, рассчитываемые на основе предложенной балльной системы, являются порядковыми (ранговыми) категориальными переменными, использование которых допустимо в качестве количественных переменных, не подчиняющихся закону нормального распределения.

Статистический анализ данных для выявления ассоциаций между медико-демографическими показателями и индексами ИИУП, ИСБИ и ИСКИ проводится в шесть этапов, которые предполагают использование корреляционно-регрессионного, картографического, структурного методов анализа, а также анализа динамических рядов.

На первых двух этапах аналитической обработки баз данных проводится поиск ассоциаций между рассчитанными для отдельных населённых пунктов медико-демографическими показателями (табл. 1) и индексами ИИУП, ИСБИ и ИСКИ.

На первом этапе с использованием методов корреляционно-регрессионного анализа проводится поиск ассоциаций ИИУП, ИСБИ и ИСКИ со среднегодовыми (за весь период наблюдения):

- показателями рождаемости, общей смертности (грубыми), естественного, миграционного и общего прироста населения, младенческой и детской смертности;
- стандартизованными по возрасту показателями (для мужчин и женщин вместе и отдельно) общей смертности и смертности от основных причин (болезней системы кровообращения, внешних причин и новообразований).

Итогом первого этапа анализа может стать выявление статистически значимых связей некоторых медико-демографических показателей с инфраструктурными индексами.

Таблица 1. Медико-демографические показатели, анализируемые в связи с условиями проживания (индексами ИИУП, ИСБИ и ИСКИ)**Table 1.** Medico-demographic rates, analyzed in connection with living conditions (indices IILC, ISHI and ISCI)

Показатели Indicators	Единицы измерения Units
ОБЩИЕ МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ GENERAL MEDICO-DEMOGRAPHIC INDICATORS	
Рождаемость Birth rate	на 1000 населения per 1000 population
Смертность общая Total mortality rate	на 1000 населения per 1000 population
Естественный прирост Natural population growth	на 1000 населения per 1000 population
Миграционный прирост Migration population growth	на 1000 населения per 1000 population
Общий прирост Overall population growth	на 1000 населения per 1000 population
Смертность младенческая Infant mortality rate	на 1000 родившихся живыми per 1000 live births
Смертность детей до 5 лет Under-five mortality rate	на 1000 родившихся живыми per 1000 live births
Смертность детей до 15 лет Under-fifteen mortality rate	на 10 000 населения per 10,000 population
ПОКАЗАТЕЛИ СМЕРТНОСТИ, СТАНДАРТИЗОВАННЫЕ ПО ВОЗРАСТУ (мужчины, женщины, мужчины+женщины) AGE-STANDARDIZED MORTALITY RATES (men, women, men+women)	
Смертность общая Total mortality rate	на 10 000 населения per 10,000 population
Смертность от болезней системы кровообращения (БСК) Mortality from circulatory system diseases (CSDs))	на 10 000 населения per 10,000 population
Смертность от внешних причин Mortality from external causes	на 10 000 населения per 10,000 population
Смертность от новообразований Mortality from neoplasms	на 10 000 населения per 10,000 population

На **втором этапе** с использованием методов картографического анализа, в том числе геоинформационных систем, осуществляется визуализация территориального распределения среднегодовых медико-демографических показателей (см. табл. 1) и инфраструктурных индексов. Картографический анализ является эффективным инструментом для формулировки гипотез о взаимосвязях изучаемых процессов.

Итогом второго этапа анализа может стать выявление территориальных «зон риска» как по медико-демографическим критериям, так и по критериям условий проживания, сопоставление которых позволит судить о наличии их взаимосвязей. Например, высокая степень совпадения «зон» низкой/высокой рождаемости и «зон» низкого/высокого ИИУП будет свидетельствовать о наличии тесной связи условий проживания и рождаемости населения изучаемой территории.

Необходимо признать, что для сельских территорий АЗРФ, характеризующихся, как уже указывалось, значительной территориальной разобщённостью населённых пунктов, малочисленностью и низкой плотностью населения, выполнение территориального зонирования (группировки по анализируемым критериям близкорасположенных сёл), как правило, затруднительно. Для сельской Арктики целесообразным является объединение сёл в группы безотносительно территориальной привязки.

На **третьем-шестом этапах** вся совокупность населённых пунктов по величине индивидуальных ИИУП

делится на тертили (нижний, средний и верхний), то есть на три группы с низкими, средними и высокими индексами. Например, населённые пункты, ИИУП которых составляет менее 50 баллов, относятся к нижнему тертилю, 50–100 баллов — к среднему тертилю, и 100–150 баллов — к верхнему тертилю. Также населённые пункты могут быть ранжированы отдельно по ИСБИ (например, менее 35; 35–70 и 70–100 баллов) и ИСКИ (например, менее 20; 20–35 и 35–50 баллов).

Для каждого тертиля рассчитываются и анализируются уровни, структура и динамика медико-демографических показателей.

На **третьем этапе** рассчитываются уровни среднегодовых (за весь период наблюдения) показателей (см. табл. 1) и определяется статистическая значимость их различий между тертилями. Кроме того, возможен расчёт относительных эпидемиологических рисков смертности населения как отношения среднегодовых показателей смертности (общей и от основных причин) в каждом из тертилей к среднегодовым уровням смертности городского населения региона.

Итогом третьего этапа анализа может стать выявление значимых различий в уровнях некоторых медико-демографических показателей (и величин относительных эпидемиологических рисков смертности) в нижнем и верхнем тертилях, что будет свидетельствовать о наличии тесной взаимосвязи этих показателей с условиями проживания.

На **четвёртом этапе** анализируется (и сравнивается между тертилями) структура среднегодовых показателей смертности (общей и от основных причин). Структурный анализ дает возможность определить доминирующие причины смерти («патологии риска») для каждого тертиля.

Например, высокая доля суицидов среди причин смерти в нижнем тертиле при значимо более низкой доле суицидов в верхнем тертиле будет демонстрировать наличие прямой зависимости частоты суицидов от неблагоприятных условий проживания.

На выявленных в ходе структурного анализа закономерностях может базироваться дальнейшая разработка научно обоснованных мер по профилактике доминирующих причин смерти как в анализируемых тертилях, так и в общей совокупности населённых пунктов.

На **пятом этапе** анализируются (и сравниваются между тертилями) среднегодовые повозрастные показатели смертности (общей и от основных причин) в 11-ти возрастных группах: до 1 года, 0–4, 5–14, 15–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70–79, 80 лет и старше.

Сравнительный анализ повозрастной смертности позволяет выявить возрастные отличия доминирующих причин смерти («патологий риска») и определить «возрастные группы риска» внутри тертилей.

Например, значимо более высокие уровни смертности от внешних причин среди резидентов 30–39 лет в нижнем тертиле, в сравнении с аналогичной возрастной группой в верхнем тертиле, будут свидетельствовать о том, что низкие индексы условий проживания сопряжены с повышенной смертностью от внешних причин именно молодых людей в возрасте 30–39 лет.

На **шестом этапе** анализируется ежегодная динамика (за весь период наблюдения) медико-демографических показателей (см. табл. 1) и рассчитываются средний абсолютный прирост, средний темп роста и средний темп прироста показателей в каждом тертиле.

Сравнительный анализ динамических рядов позволяет определить различия интенсивности изменений во времени медико-демографических показателей между тертилями. Если, например, естественный прирост населения демонстрирует выраженную интенсивность негативной (отрицательной) динамики в нижнем тертиле при положительной (хотя бы слабо выраженной) динамике в верхнем тертиле, то можно констатировать, что низкое качество условий проживания ассоциировано с нарастанием естественной убыли населения.

Анализ многолетних динамических рядов медико-демографических показателей формирует основу для последующего прогнозирования этих показателей на годы вперед. Построение прогностических моделей динамики медико-демографических показателей позволяет заблаговременно планировать принятие необходимых мер и управленческих решений в отношении «территорий» риска, «групп» риска и «патологий» риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны новая концепция «условий проживания» как совокупности «социальных факторов среды обитания», формируемой «социальной инфраструктурой» населённого пункта, и новая концептуальная модель детерминант здоровья человека, обозначающая место условий проживания (социальной инфраструктуры) во фрейме среды обитания. Дана трактовка «вредного воздействия социальных факторов среды обитания» как отсутствия, нехватки или ненадлежащей эффективности функционирования каких-либо элементов социальной инфраструктуры населённого пункта.

Предложен новый таргетированный подход к оценке влияния условий проживания на медико-демографический статус сельских территорий АЗРФ. Таргетированный подход, лежащий в основе предлагаемой методологии, ориентирован на выявление специфических свойств (признаков, закономерностей), присущих целевым объектам исследований (отдельным населённым пунктам). В противоположность поиску единого решения для генеральной совокупности (муниципального, регионального или федерального уровня) таргетированный подход, базируясь на информации, полученной по целевым объектам, позволяет дифференцированно подойти к разработке научно-обоснованных мер, направленных на принятие решений в отношении как отдельных населённых пунктов, так и их групп.

Обоснована актуальность применения таргетированного подхода к сельским территориям АЗРФ. Установлено, что условия проживания во многих сельских населённых пунктах АЗРФ являются неблагоприятными и характеризуются транспортной изоляцией, нерегулярностью снабжения продовольствием и жизненно необходимыми товарами, устаревшей жилищной и социальной инфраструктурой, отсутствием централизованного отопления, водоснабжения, водоотведения, сбора и вывоза отходов, ограниченным доступом населения к медицинской помощи, отсутствием адекватных возможностей для образования, детского творчества, культурного развития, досуговой активности, занятий спортом.

Выполненный обзор литературы позволяет утверждать, что неблагоприятные условия проживания становятся одной из главных причин нарастающих депопуляционных тенденций в АЗРФ; миграционный отток населения наиболее интенсивен из сельской местности. Население АЗРФ (прежде всего, сельское, включая коренное) характеризуется наиболее высокими (в сравнении со среднероссийскими) показателями общей смертности, особенно высокими уровнями алкоголь-атрибутивной смертности от внешних причин, в том числе алкогольных суицидов.

Разработана методология оценки связи условий проживания с медико-демографическим статусом сельских территорий НАО. Разработана балльная система оценки условий проживания, на основании которой рассчитываются индекс социально-бытовой инфраструктуры (ИСБИ),

индекс социально-культурной инфраструктуры (ИСКИ) и интегральный индекс условий проживания (ИИУП). Применение балльной системы оценки условий проживания позволяет ранжировать отдельные селения по величине рассчитанных индексов.

Представлен алгоритм сбора, обработки и статистического анализа данных, необходимых для оценки влияния социальной инфраструктуры (условий проживания) на медико-демографический статус отдельных населённых пунктов. Изложена возможность использования корреляционно-регрессионного, картографического, структурного методов анализа, а также анализа динамических рядов в рамках предложенных шести этапов статистического анализа для выявления связей между медико-демографическими показателями и индексами ИИУП, ИСБИ и ИСКИ.

Результаты анализа данных, полученные при реализации на практике предложенного таргетированного методологического подхода, позволят научно обосновать необходимость принятия в отношении выявленных территорий риска, групп риска и «патологий» риска дифференцированных мер (управленческих решений), направленных на улучшение условий проживания, сохранение здоровья населения, обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия, снижение интенсивности отрицательных тенденций демографических процессов в регионах АЗРФ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Оба автора подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (оба автора внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). А.А. Дударев — разработка идеи, концепции и дизайна, подготовка литературного обзора, статистическая обработка данных, подготовка первичной и итоговой версий статьи; А.В. Дозhdиков — подготовка литературного обзора, статистическая обработка данных, подготовка первичной и итоговой версий статьи.

Финансирование. Статья подготовлена по итогам выполнения в Федеральном бюджетном учреждении науки

«Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» в 2021–2023 гг. темы НИР «Оценка связи условий проживания и социальных факторов среды обитания населения с пространственно-временным распределением медико-демографических показателей (на примере Ненецкого АО)» в рамках п. 1.2.1 Отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2021–2025 гг. «Научное обоснование национальной системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России».

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

Приложение 1. Сводные показатели и их частные компоненты, используемые для балльной оценки социально-бытовой и социально-культурной инфраструктур сельского населенного пункта (doi: 10.17816/humeco596456-4187327)

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Both authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (both authors have made a significant contribution to the research and preparation of the article, read and approved the final version before publication). A.A. Dudarev — development of idea, concept and design, preparation of the literature review, statistical data processing, preparation of the primary and final versions of the article; A.V. Dozhdikov — preparation of the literature review, statistical data processing, preparation of the primary and final versions of the article.

Funding source. The article was prepared based on the results of the implementation in the Northwest Public Health Research Center in 2021–2023 the research term “Assessment of the impact of living conditions and social factors of the habitat on the spatio-temporal distribution of medico-demographic indicators (on example of the Nenets autonomous okrug)” within the framework of the item 1.2.1 of the Rospotrebnadzor research program for 2021–2025 “Scientific grounding for the national system for provision of sanitary-epidemiological well-being, health risks management and improving life quality of the population of the Russian Federation”.

Competing interests. The authors declare no conflicts of interests.

Supplement 1. Consolidated indicators and their individual components used to score the socio-household and socio-cultural infrastructure of a rural settlement (doi: 10.17816/humeco596456-4187327).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Richter M., Dragano N. Micro, macro, but what about meso? The institutional context of health inequalities // *International Journal of Public Health*. 2018. Vol. 63, N 2. P. 163–164. doi: 10.1007/s00038-017-1064-4.
2. Dahlgren G., Whitehead M. Policies and strategies to promote social equity in health. Background document to WHO — Strategy paper for Europe. Stockholm : Institute for Future Studies, 1991. Available from: https://www.researchgate.net/publication/5095964_Policies_and_strategies_to_promote_social_equity_in_health_Background_document_to_WHO_-_Strategy_paper_for_Europe
3. Bronfenbrenner U. Toward an experimental ecology of human development // *American Psychologist*. 1977. Vol. 32, N 7. P. 513–531. doi: 10.1037/0003-066x.32.7.513.
4. Dudarev A.A., Dozhdikov A.V. Comparative analysis of living conditions and environmental factors related to the population demography, well-being and health in urban and rural areas of Nenets autonomous okrug (Arctic Russia): 2000–2019 // *Arctic Yearbook*. 2022. Available from: https://arcticyearbook.com/images/yearbook/2022/Scholarly-Papers/8A_AY2022_Dudarev_DoZh-dikov.pdf

5. Фаузер В.В., Смирнов А.В., Лыткина Т.С., Фаузер Г.Н. Методика определения опорных поселений российской Арктики // Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. 2019. Т. 12, № 5. С. 25–43. doi: 10.15838/esc.2019.5.65.2.
6. Шеломенцев А.Г., Воронина Л.В., Смиреникова Е.В., Уханова А.В. Факторы миграции в арктической зоне Российской Федерации // *Ars Administrandi* (Искусство управления). 2018. Т. 10, № 3. С. 396–418. doi: 10.17072/2218-9173-2018-3-396-418.
7. Козлова О.А., Проворова А.А. Миграционные установки населения Северного региона (на основе данных социологического опроса). В кн.: отв. ред. Татаркин А.И., Кузьмин А.И. Динамика и инерционность воспроизводства населения и замещения поколений в России и СНГ Т. 2. VII Уральский демографический форум с международным участием, 02–03 июня 2016. Екатеринбург : Институт экономики УрО РАН, 2016. С. 403–409.
8. Павлова М.А. Социологический портрет второго поколения мигрантов Крайнего Севера // Вестник экономики, права и социологии. 2014. № 2. С. 188–192.
9. Лаженцев В.Н. Север России: альтернативы на будущее // Современные производительные силы. 2013. № 2. С. 115–124.
10. Дударев А.А., Дождиков А.В. Сравнительный анализ медико-демографических показателей среди городского и сельского населения применительно к оценке рисков здоровью и воспроизводства населения Ненецкого автономного округа // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. Т. 16, № 3. С. 891–905.
11. Ревич Б.А., Харьковская Т.Л., Кваша Е.А. Оптика медико-демографических процессов в контексте устойчивого развития Арктического макрорегиона (на примере Архангельской области) // Демографическое обозрение. 2019. Т. 6, № 2. С. 165–196.
12. Дударев А.А., Дождиков А.В. Пространственно-временное распределение показателей смертности населения Ненецкого АО в период 2000–2019: анализ базы данных, сформированной в разрезе отдельных населенных пунктов // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2022. Т. 17, № 3. С. 1072–1084.
13. Сухова Е.А. Анализ смертности населения Ямало-Ненецкого автономного округа за период 1993–2016 гг. // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. Т. 25, № 5. С. 156–163. doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-5-156-163.
14. Короленко А.В., Морев М.В. О демографических последствиях суицидальной смертности // Суицидология. 2015. Т. 6, № 4. С. 48–60.
15. Zaridze D., Brennan P., Boreham J., et al. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case-control study of 48,557 adult deaths // *Lancet*. 2009. Vol. 373, N 9682. P. 2201–2214. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61034-5.
16. Zaridze D., Lewington S., Boroda A., et al. Alcohol and mortality in Russia: prospective observational study of 151,000 adults // *Lancet*. 2014. Vol. 383, N 9927. P. 1465–1473. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62247-3.
17. Мордовский Э.А., Соловьев А.Г., Вязьмин А.М., и др. Потребление алкоголя накануне смерти и смертность от травм, отравлений и других последствий действия внешних причин // Экология человека. 2014. Т. 21, № 9. С. 24–29. doi: 10.17816/humeco17202.
18. Немцов А.В. Связанная с алкоголем смертность в России – количество, диагностические, гендерные и географические особенности. В кн.: под ред. Зотова В.Б. Демографическая безопасность России. Материалы форума. Москва : Издательский дом НП, 2007. С. 260–272.
19. Шелыгин К.В., Сумароков Ю.А., Малявская С.И. Смертность от самоубийств в Арктической зоне Российской Федерации // Социальные аспекты здоровья населения. 2018. № 1. С. 4. doi: 10.21045/2071-5021-2018-59-1-4.
20. Sumarov Yu.A., Brenn T., Kudryavtsev A.V., Nilssen O. Suicides in the indigenous and non-indigenous populations in the Nenets Autonomous Okrug, Northwestern Russia, and associated socio-demographic characteristics // *International Journal of Circumpolar Health*. 2014. N 73. P. 24308. doi: 10.3402/ijch.v73.24308.
21. Sumarov Yu.A., Brenn T., Kudryavtsev A.V., et al. Alcohol and suicide in the Nenets Autonomous Okrug and Arkhangelsk Oblast, Russia // *International Journal of Circumpolar Health*. 2016. N 75. P. 30965. doi: 10.3402/ijch.v75.30965.

REFERENCES

1. Richter M, Dragano N. Micro, macro, but what about meso? The institutional context of health inequalities. *International Journal of Public Health*. 2018;63(2):163–164. doi: 10.1007/s00038-017-1064-4.
2. Dahlgren G, Whitehead M. *Policies and strategies to promote social equity in health. Background document to WHO – Strategy paper for Europe*. Stockholm: Institute for Future Studies; 1991. Available from: https://www.researchgate.net/publication/5095964_Policies_and_strategies_to_promote_social_equity_in_health_Background_document_to_WHO_-_Strategy_paper_for_Europe
3. Bronfenbrenner U. Toward an experimental ecology of human development. *American Psychologist*. 1977;32(7):513–531. doi: 10.1037/0003-066x.32.7.513.
4. Dudarev AA, Dozhnikov AV. Comparative analysis of living conditions and environmental factors related to the population demography, well-being and health in urban and rural areas of Nenets autonomous okrug (Arctic Russia): 2000–2019. *Arctic Yearbook*. 2022. Available from: https://arcticyearbook.com/images/yearbook/2022/Scholarly-Papers/8A_AY2022_Dudarev_DoZhnikov.pdf
5. Fauzer VV, Smirnov AV, Lytkina TS, Fauzer GN. Methodology for defining pivotal settlements in the Russian Arctic. *Economic and Social Changes: Facts, Trends, Forecast*. 2019;12(5):25–43. doi: 10.15838/esc.2019.5.65.2.
6. Shelomentsev AG, Voronina LV, Smirennikova EV, Uhanova AV. Migration Factors in the Arctic Zone of the Russian Federation. *Ars Administrandi*. 2018;10(3):396–418. (In Russ). doi: 10.17072/2218-9173-2018-3-396-418.
7. Kozlova OA, Provorova AA. *Migratsionnye ustanovki naseleniya Severnogo regiona (na osnove dannyykh sotsiologicheskogo oprosa)*. In: Tatarkin AI, Kuzmin AI, editors. *Dinamika i inertsiyonnost' vosproizvodstva naseleniya i zameshcheniya*

- pokolenii v Rossii i SNG. Vol. 2. VII Ural'skij demograficheskij forum s mezhdunarodnym uchastiem. 2016 Jun 02–03. Ekaterinburg: Institut ekonomiki UrO RAN. 2016:403–409.
8. Pavlova MA. Sociological Portrait of the Second Generation of Migrants in Far North. *The Review of Economy, the Law and Sociology*. 2014;(2):188–192.
9. Lazhentsev VN. Sever Rossii: al'ternativy na budushchee. *Sovremennye proizvoditel'nye sily*. 2013;(2):115–124. (In Russ).
10. Dudarev AA, Dozhdikov AV. Comparative analysis of health and demographic indicators among urban and rural populations for assessment of health risks and reproduction of the population of the Nenets AO. *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya*. 2021;16(3):891–905. (In Russ).
11. Revich BA, Khar'kova TL, Kvasha EA. Optics of medical and demographic processes in the context of sustainable development of the Arctic macro-region (as exemplified by the Arkhangelsk region). *Demographic Review*. 2019;6(2):165–196.
12. Dudarev AA, Dozhdikov AV. Spatio-temporal distribution of mortality rates of the Nenets okrug population in the period 2000–2019: analysis of the database formed in terms of individual settlements. *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya*. 2022;17(3):1072–1084.
13. Sukhova EA. The analysis of the population mortality of the Yamal-Nenets autonomous district for the period of 1993–2016. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2018;25(5):156–163. doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-5-156-163.
14. Korolenko AV, Morev MV. About the consequences of demographic suicide deaths. *Suicidology*. 2015;6(4):48–60.
15. Zaridze D, Brennan P, Boreham J, et al. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case-control study of 48,557 adult deaths. *Lancet*. 2009;373(9682):2201–2214. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61034-5.
16. Zaridze D, Lewington S, Boroda A, et al. Alcohol and mortality in Russia: prospective observational study of 151,000 adults. *Lancet*. 2014;383(9927):1465–1473. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62247-3.
17. Mordovsky EA, Soloviev AG, Vyazmin AM, et al. Alcohol consumption the day before death and mortality from traumas, intoxications and other effects of external causes. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2014;21(9):24–29. doi: 10.17816/humeco17202.
18. Nemtsov AV. *Svyazannaya s alkogolem smertnost' v Rossii – kolichestvo, diagnosticheskie, gendernye i geograficheskie osobennosti*. In: Zotov VB, editor. Proceedings of the Russian science conference "Demograficheskaya bezopasnost' Rossii". Moscow: Publishing House NP. 2007:260–272.
19. Shelygin KV, Sumarokov YuA, Malyavskaya SI. Suicide mortality in the Arctic zone of the Russian Federation. *Social aspects of population health*. 2018;(1):4. doi: 10.21045/2071-5021-2018-59-1-4.
20. Sumarokov YuA, Brenn T, Kudryavtsev AV, Nilssen O. Suicides in the indigenous and non-indigenous populations in the Nenets Autonomous Okrug, Northwestern Russia, and associated socio-demographic characteristics. *International Journal of Circumpolar Health*. 2014;73:24308. doi: 10.3402/ijch.v73.24308.
21. Sumarokov YuA, Brenn T, Kudryavtsev AV, et al. Alcohol and suicide in the Nenets Autonomous Okrug and Arkhangelsk Oblast, Russia. *International Journal of Circumpolar Health*. 2016;75:30965. doi: 10.3402/ijch.v75.30965.

ОБ АВТОРАХ

* **Дударев Алексей Анатольевич**, д-р мед. наук;
адрес: Российская Федерация, 191036, Санкт-Петербург,
ул. 2-я Советская, д. 4;
ORCID: 0000-0003-0079-8772;
eLibrary SPIN: 1683-1401;
e-mail: alexey.d@inbox.ru

Дождиков Алексей Викторович;
ORCID: 0000-0001-7286-7648;
eLibrary SPIN: 9959-9339;
e-mail: aleksejdozhdikov@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Alexey A. Dudarev, PhD, Dr. Sci. (Med.);
address: 4 2nd Sovetskaya st., 191036, Saint Petersburg,
Russian Federation;
ORCID: 0000-0003-0079-8772;
eLibrary SPIN: 1683-1401;
e-mail: alexey.d@inbox.ru

Alexey V. Dozhdikov;
ORCID: 0000-0001-7286-7648;
eLibrary SPIN: 9959-9339;
e-mail: aleksejdozhdikov@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author