

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

ЭКОЛОГИЯ



ЧЕЛОВЕКА

EKOLOGIYA CHELOVEKA
(HUMAN ECOLOGY)

Volume 31, Issue 4, 2024

4

Том 31

2024



FOUNDERS:

- Northern State Medical University;
- Eco-Vector

PUBLISHER:

Eco-Vector

Address: 3 liter A, 1H, Aptekarsky pereulok,
191181 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: I.G. Shevchenko

Proofreader: I.G. Shevchenko

Layout editor: O.V. Ustinkova

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>.

ISSN 1728-0869 (Print)

ISSN 2949-1444 (Online)

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 31 • Issue 4 • 2024

The journal publishes results of research in environmental health, human
physiology, human ecology, hygiene, epidemiology and public health.

The primary audience of the journal includes health professionals,
environmental specialists, biomedical researchers, biologists,
social workers and university teachers.

The journal publishes original articles, reviews and study protocols.

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Tatiana N. Unguryanu, MD, Dr. Sci. (Med), Professor associate

North State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

ORCID iD: 0000-0001-8936-7324

Deputy Editor-in-Chief

Andrey B. Gudkov, MD, Dr. Sci. (Med), Professor (Arkhangelsk, Russia)

ORCID iD: 0000-0001-5923-0941

Igor B. Ushakov, MD, Dr. Sci. (Med), Professor (Moscow, Russia)

ORCID iD: 0000-0002-0270-8622

International editor

Jon Øyvind Odland, Professor (Norway)

ORCID iD: 0000-0002-2756-0732

Executive editor

Vitaly A. Postoev, MD, Cand. Sci. (Med) (Arkhangelsk, Russia)

ORCID iD: 0000-0003-4982-4169

EDITORIAL COUNCIL

Ivan N. Bolotov, Dr. Sci. (Biol), Professor
(Arkhangelsk, Russia)
ORCID iD: 0000-0002-3878-4192

Roman V. Buzinov, MD, Dr. Sci. (Med),
Professor associate (St. Petersburg, Russia)
ORCID iD: 0000-0002-8624-6452

Valeriy A. Chereshev, MD, Dr. Sci. (Med),
Professor (Ekaterinburg, Russia)
ORCID iD: 0000-0003-4329-147X

Nataliya V. Dorshakova, MD, Dr. Sci. (Med),
Professor (Petrozavodsk, Russia)
ORCID iD: 0000-0003-1072-9164

Mika Gissler, Professor (Finland)
ORCID iD: 0000-0001-8254-7525

Lyubov N. Gorbatova, MD, Dr. Sci. (Med),
Professor (Arkhangelsk, Russia)
ORCID iD: 0000-0002-6363-9595

Rhonda Johnson, Professor (USA)
ORCID iD: 0000-0002-7730-7452

Vladimir A. Karpin, MD, Dr. Sci. (Med),
Professor (Surgut, Russia)
eLibrary SPIN: 1860-8435

Valeriya I. Makarova, MD, Dr. Sci. (Med),
Professor (Arkhangelsk, Russia)
Scopus Author ID: 7005797378

Andrey O. Maryandyshev, MD, Dr. Sci. (Med),
Professor (Arkhangelsk, Russia)
ORCID iD: 0000-0002-8485-5625

Igor G. Mosyagin, MD, Dr. Sci. (Med), Professor
(Arkhangelsk, Russia)
ORCID iD: 0000-0002-9485-6584

Evert Nieboer, Professor (Canada)
ORCID iD: 0000-0001-5165-2832

Kersti Pärna, Professor associate (Estonia)
ORCID iD: 0000-0001-7677-9493

Magnus Per, Professor (Norway)
ORCID iD: 0000-0002-6427-4735

Kalediene Ramune, Professor (Lithuania)
ORCID iD: 0000-0003-3434-8091

Arja Rautio, Professor (Finland)
ORCID iD: 0000-0002-5816-533X

Halina Rölin, Professor (South Africa)
ORCID iD: 0000-0001-5247-6519

Marilza Vieira Cunha Rudge,
Professor (Brazil)
ORCID iD: 0000-0002-9227-832X

Jonatan Ruiz, Professor (Spain)
ORCID iD: 0000-0002-7548-7138

Zumin Shi, Professor (Qatar)
ORCID iD: 0000-0002-3099-3299

Genrikh A. Sofronov, MD, Dr. Sci. (Med),
Professor (St. Petersburg, Russia)
ORCID iD: 0000-0002-8587-1328

Andrey G. Soloviev, MD, Dr. Sci. (Med),
Professor (Arkhangelsk, Russia)
ORCID iD: 0000-0002-0350-1359

Pal Weihe, Professor (Faroe Islands)
ORCID iD: 0000-0001-8174-3671

Agneta Yngve, Professor (Sweden)
ORCID iD: 0000-0002-7165-279X

Canqing Yu, Professor (China)
ORCID iD: 0000-0002-0019-0014

Nina V. Zaytseva, MD, Dr. Sci. (Med),
Professor (Perm, Russia)
ORCID iD: 0000-0003-2356-1145

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: 191181, г. Санкт-Петербург, Аптекарский

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

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: https://eco-vector.com

РЕДАКЦИЯ:

Адрес: 163069, г. Архангельск,

пр. Троицкий, д. 51.

Тел. +7 (818) 220 6563;

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

ИНДЕКСАЦИЯ:

– SCOPUS

– Белый список научных журналов

– Google Scholar

– Ulrich's Periodicals directory

– ядро РИНЦ

– Russian Science Citation Index

– Norwegian National Center for Research Data

– реферативный журнал и база данных

ВИНИТИ

– Global Health

– CAB Abstracts

– ProQuest

– InfoBase Index

– КиберЛенинка

Оригинал-макет подготовлен в издательстве «Эко-Вектор».

Литературный редактор: И.Г. Шевченко

Корректор: И.Г. Шевченко

Верстка: О.В. Устинкова

Сдано в набор 09.11.2024.

Подписано в печать 09.01.2025.

Выход в свет 23.01.2025.

Формат 60 × 88%. Печать офсетная.

Заказ Цена свободная.

Усл. печ. л. 9,8.

Тираж 300 экз.

Отпечатано в ООО «Типография Экспресс В2В»

191180, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки,

д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1.

Тел.: +7 (812) 646 33 77

ПОДПИСКА:

<https://hum-ecol.ru/1728-0869/about/subscriptions>

OPEN ACCESS:

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

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

Тел.: +7 (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. 2024. Т. 31, № 4.

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

ЭКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

Ежемесячный научный рецензируемый журнал

Том 31 • № 4 • 2024

Основными направлениями публикаций являются вопросы взаимодействия человека и окружающей среды, физиология человека, влияние экологических факторов на здоровье населения, гигиена, эпидемиология и общественное здоровье.

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

В журнале публикуются оригинальные статьи, обзоры и протоколы исследований.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Унгуряну Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, доцент

Северный государственный медицинский университет

(Архангельск, Россия)

ORCID iD: 0000-0001-8936-7324

Заместители главного редактора

Гудков Андрей Борисович, д-р мед. наук, профессор (Архангельск, Россия)

ORCID iD: 0000-0001-5923-0941

Ушаков Игорь Борисович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

ORCID iD: 0000-0002-0270-8622

Международный редактор

Odland Jon Øyvind, профессор (Норвегия)

ORCID iD: 0000-0002-2756-0732

Ответственный секретарь

Постоев Виталий Александрович, канд. мед. наук (Архангельск, Россия)

ORCID iD: 0000-0003-4982-4169

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Болотов Иван Николаевич, д.б.н.,
профессор (Архангельск, Россия)
ORCID iD: 0000-0002-3878-4192

Бузинов Роман Вячеславович, д.м.н.,
доцент (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID iD: 0000-0002-8624-6452

Горбатова Любовь Николаевна, д.м.н.,
профессор (Архангельск, Россия)
ORCID iD: 0000-0002-6363-9595

Доршакова Наталья Владимировна, д.м.н.,
профессор (Петрозаводск, Россия)
ORCID iD: 0000-0003-1072-9164

Зайцева Нина Владимировна, д.м.н.,
профессор (Пермь, Россия)
ORCID iD: 0000-0003-2356-1145

Карпин Владимир Александрович, д.м.н.,
профессор (Сургут, Россия)
eLibrary SPIN: 1860-8435

Макарова Валерия Ивановна, д.м.н.,
профессор (Архангельск, Россия)
Scopus Author ID: 7005797378

Марьяндышев Андрей Олегович, д.м.н.,
профессор (Архангельск, Россия)
ORCID iD: 0000-0002-8485-5625

Мосягин Игорь Геннадьевич, д.м.н.,
профессор (Архангельск, Россия)
ORCID iD: 0000-0002-9485-6584

Соловьев Андрей Горгоньевич, д.м.н.,
профессор (Архангельск, Россия)
ORCID iD: 0000-0002-0350-1359

Софронов Генрих Александрович, д.м.н.,
профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID iD: 0000-0002-8587-1328

Черешнев Валерий Александрович, д.м.н.,
профессор (Екатеринбург, Россия)
ORCID iD: 0000-0003-4329-147X

Yngve Agneta, профессор (Швеция)
ORCID iD: 0000-0002-7165-279X

Rautio Arja, профессор (Финляндия)
ORCID iD: 0000-0002-5816-533X

Rudge Marilza Vieira Cunha, профессор
(Бразилия)
ORCID iD: 0000-0002-9227-832X

Nieboer Evert, профессор (Канада)
ORCID iD: 0000-0001-5165-2832

Röllin Halina, профессор (ЮАР)
ORCID iD: 0000-0001-5247-6519

Ruiz Jonatan, профессор (Испания)
ORCID iD: 0000-0002-7548-7138

Ramune Kalediene, профессор (Литва)
ORCID iD: 0000-0003-3434-8091

Pärna Kersti, доцент (Эстония)
ORCID iD: 0000-0001-7677-9493

Per Magnus, профессор (Норвегия)
ORCID iD: 0000-0002-6427-4735

Gissler Mika, профессор (Финляндия)
ORCID iD: 0000-0001-8254-7525

Weihe Pal, профессор (Фарерские острова)
ORCID iD: 0000-0001-8174-3671

Johnson Rhonda, профессор (США)
ORCID iD: 0000-0002-7730-7452

Shi Zumin, профессор (Катар)
ORCID iD: 0000-0002-3099-3299

Yu Canqing, профессор (КНР)
ORCID iD: 0000-0002-0019-0014

CONTENTS

Original Study Articles

E.V. Evstafeva, V.A. Lapchenko, L.Sh. Dudchenko, S.N. Belyaeva, Yu.L. Gubin, I.A. Evstafeva

Retrospective analysis of the relationship between the frequency of medical emergency calls by patients with bronchial asthma and the concentration of ground-level ozone on the South Coast of Crimea 257

A.N. Deryabin, T.N. Unguryanu

Assessment of regional exposure factors associated with soil impact in cities of the Arctic region. 268

N.N. Kukalevskaya, T.A. Bazhukova, M.A. Sabanaev, A.M. Grijbovski

Preferred fruit and vegetable consumption and colonic microbiota in young residents of Arkhangelsk 279

I.V. Averyanova, O.O. Alyoshina

Analysis of cortisol and dehydroepiandrosterone-sulfate levels in Northern men: regional specificities 291

V.N. Ananov, G.V. Ananov, V.I. Torshin, O.V. Ananov

Impact of cold adaptation on reactivity of muscular arteries to epinephrine in functional sympatholysis. 303

Clinical trial protocols

M.Yu. Valkov, A.M. Grijbovski, A.V. Kudryavtsev, M.A. Bogdanov, D.V. Bogdanov, A.A. Dyachenko,

V.Yu. Chernina, M.G. Belyaev, F.R. Yaushev, E.V. Panina, M.A. Donskova, E.A. Soboleva,

M.V. Basova, M.E. Pisov, M.N. Dugova, E.A. Petrash, R.R. Gareeva, A.E. Shevtsov,

V.V. Volman, Z.G. Berikhanov, S.N. Avdeev, N.S. Serova, M.I. Sekacheva, Y.I. Ashikhmin,

Z.E. Belaya, V.V. Omelyanovskiy, M.Yu. Goncharov, A.S. Gershtanskiy, V.A. Gombolevskiy

Using artificial intelligence to predict and prevent non-cancer mortality in patients with cancer:

ARILIS study protocol 314

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные исследования

Е.В. Евстафьева, В.А. Лапченко, Л.Ш. Дудченко, С.Н. Беляева, Ю.Л. Губин, И.А. Евстафьева

Ретроспективный анализ зависимости частоты вызовов скорой медицинской помощи
больными бронхиальной астмой от концентрации приземного озона на Южном берегу Крыма 257

А.Н. Дерябин, Т.Н. Унгурияну

Оценка региональных факторов экспозиции, связанных с воздействием почвы
в городах Арктического региона 268

Н.Н. Кукалевская, Т.А. Бажукова, М.А. Сабанаев, А.М. Гржибовский

Потребление предпочитаемых овощей и фруктов и микробиота толстой кишки
у молодых жителей Архангельска 279

И.В. Аверьянова, О.О. Алёшина

Анализ уровня кортизола и дегидроэпиандростерона-сульфата у мужчин-северян:
региональные особенности 291

В.Н. Ананьев, Г.В. Ананьев, В.И. Торшин, О.В. Ананьева

Влияние холодовой адаптации на реактивность мышечных артерий к эпинефрину
при функциональном симпатоллизе 303

Протоколы исследований

*М.Ю. Вальков, А.М. Гржибовский, А.В. Кудрявцев, М.А. Богданов, Д.В. Богданов, А.А. Дяченко,
В.Ю. Чернина, М.Г. Беляев, Ф.Р. Яушев, Е.В. Панина, М.А. Донскова, Е.А. Соболева, М.В. Басова,
М.Е. Писов, М.Н. Дугова, Е.А. Петраш, Р.Р. Гареева, А.Е. Шевцов, В.В. Вольман, З.Г. Берикханов,
С.Н. Авдеев, Н.С. Серова, М.И. Секачева, Я.И. Ашихмин, Ж.Е. Белая, В.В. Омеляновский,
М.Ю. Гончаров, А.С. Герштанский, В.А. Гомбелевский*

Использование искусственного интеллекта для прогнозирования и предотвращения
неонкологической смертности у онкологических больных: протокол исследования АРИЛИС 314

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco627426>

Ретроспективный анализ зависимости частоты вызовов скорой медицинской помощи больными бронхиальной астмой от концентрации приземного озона на Южном берегу Крыма

Е.В. Евстафьева¹, В.А. Лапченко², Л.Ш. Дудченко¹, С.Н. Беляева¹,
Ю.Л. Губин¹, И.А. Евстафьева³

¹ Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова, Ялта, Россия;

² Институт биологии южных морей им. А.О. Ковалевского РАН, Севастополь, Россия;

³ Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. В отечественных исследованиях недооценённым фактором риска бронхиальной астмы остаётся приземный озон, который признаётся Всемирной организацией здравоохранения вторым по опасности токсикантом для дыхательной системы. Определение его безопасных уровней особенно важно на территориях, где проходят восстановление пульмонологические больные и имеются условия для образования повышенных концентраций озона.

Цель. Выявить наличие и характер зависимости числа вызовов скорой медицинской помощи больными бронхиальной астмой от концентрации приземного озона (КПО) на Южном берегу Крыма.

Материал и методы. Материалом исследования явилось количество вызовов скорой медицинской помощи в Ялте больными бронхиальной астмой в 2010–2014 гг. Измерения КПО за этот же период проведены на Карадагской станции фонового экологического мониторинга оптическим методом с помощью автоматического газоанализатора АРОА 370 (HORIBA). Взаимосвязь числа вызовов скорой медицинской помощи и характеристик КПО анализировали посредством корреляционного анализа по Спирмену.

Результаты. Количество вызовов скорой медицинской помощи с 2010 по 2014 г. возросло с 471 до 661, при этом на протяжении этого периода имелось превышение допустимых среднегодовых значений КПО. Корреляционный анализ обнаружил в ряде случаев выраженную в разной степени значимость уровня приземного озона для состояния больных бронхиальной астмой в период 2010–2014 гг. Обнаружено 5 статистически значимых ($p \leq 0,05$) и 9 на уровне тенденции ($p \leq 0,10$) корреляций частоты вызовов скорой медицинской помощи со средними амплитудами колебаний, максимальными и минимальными КПО в сутки. Наиболее значимые корреляции и наибольшее их число отмечены в 2012 г., который, наряду с 2011 г., характеризовался высокими значениями амплитуды колебаний КПО на фоне эпизодов превышений максимальной разовой концентрации озона и более высоких средне-суточных величин. Корреляции положительные, чаще всего слабые ($0,35 \leq R_s \leq 0,48$). Корреляции выявлены преимущественно не в тёплое время года, когда КПО ожидаемо выше, а в холодное.

Заключение. Наличие установленных корреляционных связей в сочетании с надёжными зарубежными данными о негативном эффекте влияния озона на респираторное здоровье свидетельствует о важности дальнейших исследований в регионе. Требуется определение безопасных уровней КПО в сочетании с сопутствующими метеопогодными и техногенными факторами на Южном берегу Крыма, которые могут существенно модифицировать эффект воздействия озона на организм человека. Это позволит создать систему раннего реагирования по управлению риском от негативного влияния приземного озона на состояние больных бронхиальной астмой.

Ключевые слова: приземный озон; бронхиальная астма; неотложные состояния; Южный берег Крыма.

Как цитировать:

Евстафьева Е.В., Лапченко В.А., Дудченко Л.Ш., Беляева С.Н., Губин Ю.Л., Евстафьева И.А. Ретроспективный анализ зависимости частоты вызовов скорой медицинской помощи больными бронхиальной астмой от концентрации приземного озона на Южном берегу Крыма // Экология человека. 2024. Т. 31, № 5. С. 257–267. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco627426>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco627426>

Retrospective analysis of the relationship between the frequency of medical emergency calls by patients with bronchial asthma and the concentration of ground-level ozone on the South Coast of Crimea

Elena V. Evstafeva¹, Vladimir A. Lapchenko², Leila Sh. Dudchenko¹,
Svetlana N. Belyaeva¹, Yuri L. Gubin¹, Irina A. Evstafeva³

¹ Academic scientific-research Institute of physical treatment methods, medical climatology and rehabilitation named after I.M. Sechenov, Yalta, Russia;

² A.O. Kovalevsky Institute of Biology of the Southern Seas of RAS, Sevastopol, Russia;

³ V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Russian studies still underestimate one bronchial asthma risk factor, namely, the ground-level ozone recognized by the World Health Organization as the second most dangerous toxicant for the respiratory system. It is of particular importance to determine safe levels of ozone exposure, particularly in areas where patients are undergoing pulmonary rehabilitation and conditions are conducive to the formation of elevated ozone concentrations.

AIM: To identify and describe the relationship between the frequency of medical emergency calls by patients with bronchial asthma and the ground-level ozone concentration (GLOC) on the South Coast of Crimea.

MATERIAL AND METHODS: The study utilized data from the medical emergency calls in Yalta by patients with bronchial asthma in 2010–2014. The GLOCs for the same period were measured at the Karadag Background Environmental Monitoring Station by optical method using APOA 370 (HORIBA) automatic gas analyzer. The correlation between the number of medical emergency calls and GLOC values was analyzed using Spearman's correlation coefficient.

RESULTS: The number of medical emergency calls increased from 2010 to 2014, rising from 471 to 661. During the same period, GLOCs exceeding the permissible average annual values were observed. Correlation analysis revealed that ground-level ozone was a significant factor affecting the condition of bronchial asthma patients over the 2010–2014 period, to varying degree. Five statistically significant ($p \leq 0.05$) and nine tendency-level ($p \leq 0.10$) correlations were identified between the frequencies of medical emergency calls and the daily average amplitudes of fluctuations and maximal and minimal GLOCs. The greatest number of significant correlations was reported in 2012, which was also a year marked by high amplitudes of GLOC fluctuations in the context of episodes of above-limit single ozone concentration and higher daily averages, similar to 2011. The correlations were positive, with the majority exhibiting a weak association ($0.35 \leq R_s \leq 0.48$). These correlations were not observed during the warm seasons, when GLOC is typically higher, but during the cold season.

CONCLUSION: The established correlations, when considered alongside reliable international data on the negative effect of ozone on respiratory health, serve to highlight the importance of further research in the region. It is imperative to ascertain the safe GLOC levels, taking into account the concomitant meteorological and technogenic factors of the South Coast of Crimea, which have the potential to significantly modify the effect of ozone on the human body. This will facilitate the development of an early warning system to mitigate the adverse effects of ground-level ozone on asthmatic patients.

Keywords: ground-level ozone; bronchial asthma; medical emergencies; South Coast of Crimea.

To cite this article:

Evstafeva EV, Lapchenko VA, Dudchenko LSh, Belyaeva SN, Gubin YuL, Evstafeva IA. Retrospective analysis of the relationship between the frequency of medical emergency calls by patients with bronchial asthma and the concentration of ground-level ozone on the South Coast of Crimea. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2024;31(4):257–267. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco627426>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco627426>

克里米亚南岸地表臭氧浓度与哮喘患者急救呼叫频率依赖性的回顾性分析

Elena V. Evstafeva¹, Vladimir A. Lapchenko², Leila Sh. Dudchenko¹,
Svetlana N. Belyaeva¹, Yuri L. Gubin¹, Irina A. Evstafeva³

¹ Academic scientific-research Institute of physical treatment methods, medical climatology and rehabilitation named after I.M. Sechenov, Yalta, Russia;

² A.O. Kovalevsky Institute of Biology of the Southern Seas of RAS, Sevastopol, Russia;

³ V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

摘要

背景。在俄罗斯的研究中，地表臭氧作为哮喘的重要风险因素被低估。根据世界卫生组织的数据，地表臭氧是呼吸系统中仅次于PM2.5的第二大危害毒物。在肺部疾病康复地区，确定臭氧的安全浓度尤为重要，因为这些地区的环境条件可能导致臭氧浓度升高。

研究目的。揭示克里米亚南岸地表臭氧浓度（Ground-level Ozone Concentration, GCO）与哮喘患者急救呼叫频率之间的关系及其特征。

材料与方法。研究对象为2010至2014年间在雅尔塔因哮喘呼叫急救服务的病例数。同期的KΠO数据由卡拉达格背景生态监测站通过自动气体分析仪APOA 370（HORIBA）采用光学方法测得。利用Spearman相关分析法研究GCO与急救呼叫频率之间的关系。

结果。从2010年至2014年，哮喘急救呼叫次数从471例增加到661例，同期年均GCO值多次超过允许标准。相关性分析显示，在2010至2014年间，GCO对哮喘患者状态的影响在一定程度上具有统计学意义。发现5个统计显著相关性（ $p \leq 0.05$ ）和9个趋势性相关性（ $p \leq 0.10$ ），这些相关性涉及GCO的日平均波动幅度、最大值和最小值。2012年显示出最显著和最多的相关性，该年份以及2011年均表现出GCO波动幅度大、最大瞬时浓度超标和较高日均浓度的特点。相关性均为正相关，多为弱相关（ $0.35 \leq R_s \leq 0.48$ ）。相关性主要出现在冷季，而非GCO通常较高的暖季。

结论。发现的相关性以及可靠的国际研究数据共同表明，臭氧对呼吸健康的不利影响值得进一步研究。需要结合南岸地区的气象条件和人为因素，确定GCO的安全水平，这些因素可能显著改变臭氧对人体的影响。这将有助于建立早期预警系统，以降低地表臭氧对哮喘患者的负面影响。

关键词：地表臭氧；哮喘；急救状态；克里米亚南岸。

引用本文：

Evstafeva EV, Lapchenko VA, Dudchenko LSh, Belyaeva SN, Gubin YuL, Evstafeva IA.

克里米亚南岸地表臭氧浓度与哮喘患者急救呼叫频率依赖性的回顾性分析a. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2024;31(4):257–267.

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco627426>

收到: 24.02.2024

接受: 18.11.2024

发布日期: 04.12.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Болезни органов дыхания (БОД) занимают лидирующую позицию в структуре общей заболеваемости населения Российской Федерации, нанося значительный ущерб здоровью в связи с временной и стойкой утратой трудоспособности и смертностью. При этом ущерб значителен не только по причине широкой и возрастающей распространённости БОД, но и обусловлен не всегда адекватным лечением и достаточно высокой вероятностью развития осложнений. Первостепенное внимание в решении этой проблемы уделяется вопросам доступности первичной и специализированной медицинской помощи, ранней диагностике и активному диспансерному наблюдению пациентов с хроническими БОД, вакцинации против респираторных инфекций, своевременной госпитализации при тяжёлых обострениях и последующей реабилитации [1–3]. Однако по-прежнему мало внимания уделяется внешним факторам риска, как инициирующим развитие заболеваний, так и играющим роль триггера в их обострении.

Рост БОД в последние десятилетия связывают с прогрессирующим загрязнением атмосферы. Для широко распространённых заболеваний дыхательной системы серьёзным фактором риска в инициации патологического процесса и обострений течения заболевания являются аэрополлютанты. Известна их роль триггера в обострениях бронхиальной астмы (БА) [4], хронического бронхита [5], хронической обструктивной болезни лёгких [6], в целом бронхиальной гиперреактивности, которая у пациентов, страдающих БОД, может возникать под действием поллютантов, индифферентных для здорового человека [4]. Среди последних особый интерес вызывает приземный (тропосферный) озон, который рассматривается Всемирной организацией здравоохранения как наиболее опасный после взвешенных частиц атмосферный загрязнитель [7]. В отличие от остальных основных загрязнителей атмосферы (продуктов антропогенной деятельности) озон относится к вторичным загрязнителям, так как в повышенных концентрациях образуется в результате фотохимических реакций с участием первичных предшественников озона. Его концентрация в приземном слое атмосферы в последние десятилетия прогрессивно растёт как вследствие антропогенного загрязнения оксидами азота, углерода и летучими органическими соединениями, так и по причине изменений климата [8], оказывая негативное воздействие на здоровье населения. На основании результатов исследований, проведённых в десятках городов США, определён коэффициент «озоновой смертности» при каждом увеличении его концентрации на 20 мкг/м³ [9].

По данным многочисленных зарубежных исследований этой проблемы, число которых возросло с нескольких публикаций до 60–90 в год за последние 30 лет¹, он яв-

ляется мощным токсикантом дыхательной системы [10] и фактором риска острого респираторного дистресс-синдрома [11].

Экспериментальные исследования эффектов приземного озона дают достаточно оснований для понимания механизмов его влияния на дыхательную систему. Однако эпидемиологические исследования в России и странах СНГ представлены единичными публикациями [12–14].

Среди хронических неинфекционных заболеваний дыхательной системы по распространённости, тяжести течения, сложности диагностики и терапии, затратам на лечение ведущее место занимает БА [4]. Отмечается, что наиболее часто встречается аллергическая форма БА, которая вследствие влияния приземного озона приобретает масштабы эпидемии [15]. Высокие концентрации приземного озона способствуют увеличению частоты обострений [16], однако в литературе также приводятся данные, подтверждающие зависимость течения БА от ежедневных колебаний концентрации приземного озона (КПО) даже в пределах нормативных стандартов [17]. С учётом того что заболеваемость и смертность от БА остаются высокими из-за широкой вариабельности реакции на лечение и сложных клинических фенотипов, в терапии астмы возрастает значение предупреждающей тактики избегания факторов риска. В связи с этим изучение роли озона в иницировании и течении астмы, определение его безопасных концентраций на такой территории, как Южный берег Крыма, где в санаторно-курортных учреждениях традиционно оказывают помощь пульмонологическим больным, является исключительно важным как для терапии, так и для профилактики этого заболевания.

Первым этапом наших исследований в этом направлении явился ретроспективный анализ зависимости частоты неотложных состояний у больных БА от КПО на Южном берегу Крыма.

Цель исследования. Выявить наличие и характер зависимости числа вызовов скорой медицинской помощи больными БА от КПО на Южном берегу Крыма.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Настоящая работа является аналитическим обзорным экологическим исследованием. В качестве материалов на первом ретроспективном этапе исследования использовали данные станции скорой и неотложной медицинской помощи Ялты, с 01 января 2013 г. по декабрь 2014 г. — Единого Крымского республиканского территориального центра экстренной помощи Министерства здравоохранения Автономной Республики Крым, а также данные регистрации КПО — с апреля 2010 г., то есть с момента начала регистрации КПО на станции фонового экологического мониторинга (СФЭМ), по декабрь 2014 г. Из всей совокупности вызовов скорой медицинской помощи за каждые сутки отбирали вызовы, причиной которых являлись тяжёлые приступы БА (по МКБ-10 J45).

¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=ozone%2C+respiratory+system&filter=years.2023-2023&timeline=expanded>

Их количество за исследуемый период составило 2818. Преимущественно вызовы были для людей среднего и пожилого возраста, в единичных случаях — для детей. Вызовы объединяли в таблице Excel в виде сведений о дате и времени вызова, адреса места жительства, возраста и пола пациента.

Базы данных КПО формировались в результате регистрации, которая производилась в Государственном природном заповеднике «Карадагский» Карадагская научная станция им. Т.И. Вяземского — природный заповедник РАН — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Институт биологии южных морей имени А.О. Ковалевского РАН (44°9'40" с. ш., 35°23'68" в. д., 180 м над уровнем моря). Измерения КПО проводили оптическим методом с помощью газоанализатора APOA 370 (HORIBA), который осуществляет отбор проб в автоматическом режиме с использованием фторопластовых трубок на высоте 2 м от поверхности земли. Калибровку газоанализатора выполняли один раз в две недели с помощью генератора АРМС-370; прибор проходил ежегодную поверку во Всероссийском НИИ метрологии им. Д.И. Менделеева (Санкт-Петербург).

На основании данных перманентной регистрации озона рассчитывали средние концентрации за часовой интервал наблюдений с сохранением информации в регистраторе I/O EXPANDER (HORIBA). Таким образом, база данных включала 24 значения КПО за каждые сутки месяца. Среднечасовые значения КПО использовали для расчётов средних КПО за месяц, сезон и год. Кроме того, отмечали озоновые эпизоды — максимальные (max) и минимальные (min) за сутки величины КПО. С учётом того, что стимулом для реагирования дыхательной системы может быть резкое изменение КПО, вычисляли также амплитуду колебаний КПО как разницу между max и min величиной КПО за сутки. Для описания суточных, максимальных концентраций и амплитуды колебаний КПО использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD).

Уровни КПО сравнивали с нормативами, принятыми в России: для среднегодовых КПО — 30 мкг/м³; для максимальной разовой концентрации за 1 ч — 160 мкг/м³, для суточной в течение 8 ч — 100 мкг/м³ [18].

Для выявления взаимосвязи между количеством вызовов скорой медицинской помощи по причине тяжёлых приступов БА у жителей Ялты и вышеперечисленными характеристиками КПО использовали коэффициент корреляции Спирмена, так как распределение вызовов не подчинялось закону нормального распределения. Из-за малочисленности вызовов анализ проводили для генеральной совокупности в целом. Как статистически значимые рассматривали коэффициенты корреляции (r_s) при уровне значимости $p \leq 0,05$. Также принимали во внимание корреляционные связи при уровне значимости $0,05 < p \leq 0,10$. Для создания объединённой базы, содержащей характеристики КПО и число вызовов скорой медицинской

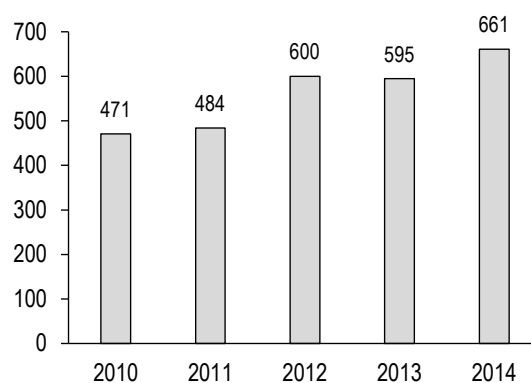


Рис. 1. Количество вызовов скорой медицинской помощи в год за 2010–2014 гг.

Fig. 1. Number of emergency medical calls per year for the period 2010–2014.

помощи в сутки, и статистического анализа данных использовали программный пакет Statistica-12.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее число вызовов скорой медицинской помощи больными БА в Ялте с января 2010 г. по декабрь 2014 г. составило 2818. При этом наблюдали их увеличение с 471 в 2010 г. до 661 в 2014 г., с некоторым подъёмом в 2012 г. (рис. 1), однако каких-либо закономерных сезонных колебаний количества вызовов не обнаружено (рис. 2).

Уровень КПО на черноморском побережье Крыма за исследуемый период претерпевал типичные суточные и сезонные колебания, достигая максимальных значений в летние месяцы и дневные часы. При этом в летние месяцы 2011–2012 гг. были превышения максимальной разовой концентрации (экстремумы), которые могли длиться от 1 ч до 4–6 ч (18.07.2011 г., 30.07.2011 г., 02.08.2012 г., 02.09.2012 г.). В 2010, 2013 и 2014 гг. превышения допустимой максимально разовой концентрации отсутствовали.

В то же время суточные уровни КПО в тёплое время 2011–2012 гг. оказывались, как правило, выше среднесуточной нормы в течение месяца с превышением 8 ч и более (табл. 1). При этом в соответствии со среднегодовым нормативом отмечалось его двухкратное превышение, так как среднегодовое значение КПО в районе СФЗМ составляет около 64 мкг/м³.

Таким образом, приведённое выше описание наблюдаемых изменений ежемесячных и сезонных вызовов скорой медицинской помощи и КПО, на первый взгляд, не позволяет говорить о каких-либо однозначных результатах. Однако корреляционный анализ ежесуточных данных по месяцам каждого года за весь период наблюдения выявил 5 статистически значимых ($p \leq 0,05$) и 9 на уровне тенденции ($p \leq 0,10$) корреляционных связей за период 2011–2013 гг. включительно, причём преимущественно в холодное время года. С амплитудой

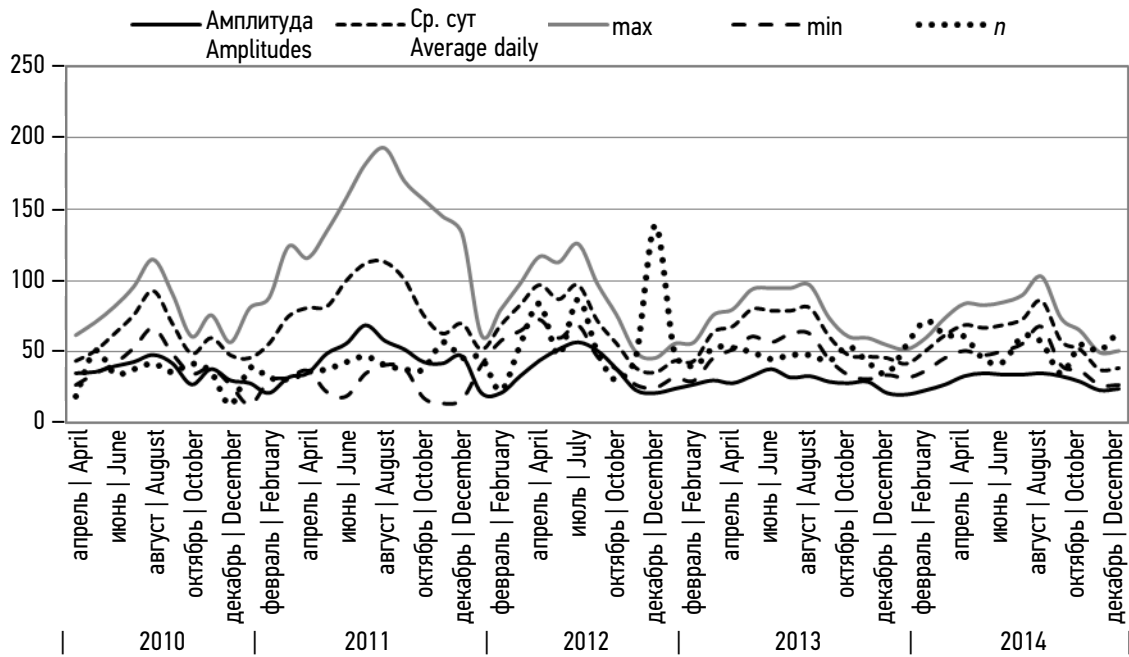


Рис. 2. Динамика изменений среднемесячных концентраций приземного озона ($\mu\text{г}/\text{м}^3$) и вызовов скорой помощи больными бронхиальной астмой (n) за 2010–2014 гг.

Fig. 2. Dynamics of changes in ground-level ozone concentrations ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) and emergency medical calls per month by patients with bronchial asthma (n) for the period 2010–2014.

Таблица 1. Средние за сезон суточные, максимальные величины и амплитуды колебаний ($M \pm SD$) концентрации приземного озона, $\mu\text{г}/\text{м}^3$

Год Year	Сезон Season	Суточные величины Daily values	Максимальные величины Maximum values	Амплитуды Amplitudes
2010	Весна Spring	47,8 $\pm$ 12,9	66,6 $\pm$ 17,0	35,2 $\pm$ 12,3
	Лето Summer	77,2 $\pm$ 19,6	97,7 $\pm$ 24,4	43,7 $\pm$ 16,5
	Осень Autumn	59,6 $\pm$ 15,2	76,1 $\pm$ 18,7	35,5 $\pm$ 15,2
2011	Зима Winter	50,1 $\pm$ 10,4	61,8 $\pm$ 11,4	25,0 $\pm$ 11,1
	Весна Spring	79,1 $\pm$ 14,6	97,6 $\pm$ 16,6	38,8 $\pm$ 16,7
	Лето Summer	108,3 $\pm$ 14,8	136,6 $\pm$ 20,5	61,0 $\pm$ 22,2
2012	Осень Autumn	80,1 $\pm$ 23,7	102,9 $\pm$ 28,0	45,7 $\pm$ 19,1
	Зима Winter	58,0 $\pm$ 21,3	72,4 $\pm$ 25,3	30,1 $\pm$ 17,1
	Весна Spring	90,6 $\pm$ 15,5	110,8 $\pm$ 20,3	44,3 $\pm$ 22,6
2013	Лето Summer	92,9 $\pm$ 12,3	120,3 $\pm$ 19,6	54,8 $\pm$ 20,9
	Осень Autumn	55,5 $\pm$ 19,3	74,8 $\pm$ 27,0	37,3 $\pm$ 18,5
	Зима Winter	41,0 $\pm$ 11,3	52,8 $\pm$ 14,3	23,8 $\pm$ 10,6
2014	Весна Spring	70,3 $\pm$ 16,2	83,4 $\pm$ 18,4	30,3 $\pm$ 12,1
	Лето Summer	79,4 $\pm$ 8,3	95,5 $\pm$ 12,3	34,4 $\pm$ 13,6
	Осень Autumn	52,1 $\pm$ 12,8	65,4 $\pm$ 14,5	28,8 $\pm$ 11,6
2014	Зима Winter	46,5 $\pm$ 11,7	56,1 $\pm$ 11,6	21,3 $\pm$ 10,3
	Весна Spring	65,9 $\pm$ 11,3	80,0 $\pm$ 11,3	31,7 $\pm$ 12,2
	Лето Summer	69,9 $\pm$ 8,5	86,0 $\pm$ 10,7	34,4 $\pm$ 11,9
	Осень Autumn	49,4 $\pm$ 15,3	63,3 $\pm$ 19,3	28,3 $\pm$ 13,3

Таблица 2. Коэффициенты корреляции числа вызовов скорой помощи больными бронхиальной астмой и среднемесячных значений характеристик концентрации приземного озона, $\mu\text{г}/\text{м}^3$

Table 2. Correlation coefficients for the number of emergency medical calls by patients with bronchial asthma and average monthly values of ground-level ozone concentration characteristics ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

Год Year	Месяцы Month	Со среднесуточной КПО With an average concentration of ground- level ozone per day	С суточной амплитудой колебаний КПО With a daily amplitude of fluctuations in the concentration of ground-level ozone	С максимальной суточной КПО With the maximum daily concentration of ground-level ozone	С минимальной суточной КПО With a minimum daily concentration of ground-level ozone
2011	Май May	0,31*	0,06	0,18	0,14
	Ноябрь November	0,21	−0,20	0,20	0,32*
2012	Февраль February	0,37**	0,26	0,48***	0,31*
	Март March	0,14	0,36**	0,39**	−0,04
	Декабрь December	0,36*	0,09	0,33*	0,39**
2013	Январь January	0,08	0,34*	0,27	−0,01
	Апрель April	0,33*	0,24	0,30*	−0,02
	Сентябрь September	−0,01	0,34*	0,16	−0,07

Примечание. Приведены данные для месяцев, когда выявлены статистически значимые корреляции; КПО — концентрация приземного озона; *, **, *** статистически значимые коэффициенты корреляции при уровнях значимости $p \leq 0,1$; 0,05 и 0,01 соответственно.

Note. Data are given for months when statistically significant correlations were found; *, **, *** statistically significant correlation coefficients at significance levels $p \leq 0.1$; 0.05 and 0.01, respectively.

изменений, средними, максимальными и минимальными КПО за сутки выявлено 3, 3, 4 и 3 корреляции соответственно (табл. 2). При этом все статистически значимые зависимости зарегистрированы в 2012 г. В этом же году отмечалось наибольшее число корреляционных связей, а величины коэффициентов корреляции были выше, чем в другие годы. Визуальный анализ динамики параметров КПО с апреля 2010 по декабрь 2014 г. показал, что больше корреляционных связей отмечалось в 2012 г., а также в 2011 г., когда была высокая вариабельность КПО на фоне максимальных экстремумов и сравнительно высоких среднесуточных значений, хотя и имелись неожиданные эпизоды в виде резкого увеличения числа вызовов в конце декабря 2012 г. на фоне спокойной озоновой ситуации (см. рис. 2).

Однако следует отметить и наличие значимых корреляционных связей обратного характера, которые требуют отдельного рассмотрения.

Таким образом, результаты корреляционного анализа свидетельствуют об определённой зависимости тяжёлых приступов БА от уровня КПО. Она была преимущественно слабой ($0,36 \leq R_s \leq 0,48$) и обнаруживалась главным

образом в те годы, когда были более высокие КПО и более существенные их колебания. Причём эта связь проявляла себя большей частью не в тёплое, когда КПО ожидается выше, а в холодное время года.

ОБСУЖДЕНИЕ

Корреляционный анализ ретроспективных данных КПО и количества вызовов скорой медицинской помощи больными БА на Южном берегу Крыма в 2010–2014 гг., на первый взгляд, не выявил выраженного влияния на число обострений состояния больных БА. Однако обнаруженная положительная статистически значимая связь, а также эпизодические превышения КПО дают основание для дальнейшего, более обстоятельного, изучения проблемы. Это особенно важно в связи с практически полным отсутствием подобных исследований на территории Российской Федерации, которая отличается высоким разнообразием природных и антропогенных характеристик. Более того, сама проблема, несмотря на обилие публикаций в разных странах мира, не представляется на сегодняшний день простой и однозначной.

В частности, выявление в некоторых случаях обратной зависимости, казалось бы, не согласуется с многочисленными надёжными данными о негативном влиянии озона на течение БА, так как в соответствии с этими результатами, чем выше амплитуда изменений КПО, тем меньше число вызовов по поводу приступов БА. Однако такая однозначная интерпретация не может быть корректной, поскольку не при всех уровнях КПО возможно ожидать моментального реагирования организма, а отрицательный характер корреляции с КПО скорее может свидетельствовать о запаздывании эффекта или о влиянии других экологических факторов, модифицирующих эффект озона.

Этому есть подтверждение в научной литературе. Так, исследование влияния озона, оцениваемое по разным видам медицинских услуг в тот же день, с задержкой в 1 и 3 дня, показало разные результаты [19]. Анализ других обширных данных о 109 927 пациентах с заболеваниями дыхательной системы из 98 больниц как корреляционным анализом Спирмена, так и более сложными методами математического моделирования показал краткосрочную корреляцию между загрязнителями воздуха и госпитализациями с максимальным относительным риском (RR-Relative Risk) негативного действия большинства загрязняющих веществ, включая озон, на 5-й день. При таком пятидневном лаге увеличение среднегодового значения КПО на 10% увеличивало риск госпитализации пульмонологических больных на 0,22% [20]. Другие модели только с одним озоном, без учёта совокупного действия иных атмосферных загрязнителей, позволили установить увеличение смертности от респираторных заболеваний на 1,04% на каждые 10 мкг/м³ увеличения концентрации озона на территории Китая [21]. Практически на такую же величину (1,02–1,04%) в разных округах штата Вашингтон (США) увеличивалась респираторная заболеваемость, хотя содержание озона в атмосферном воздухе было ниже федеральных стандартов [22].

Очевидно, что сила ответной реакции дыхательной системы на озон и время её развития зависят от его дозы. Однако, помимо данных о линейном характере увеличения рисков при возрастании концентрации озона, имеются результаты эпидемиологических наблюдений о параболическом характере зависимости реакции организма на КПО [14] и экспериментальные исследования, свидетельствующие о нелинейном U- и J-образном характере зависимости [23]. Такая зависимость с традиционной точки зрения является нелогичной, так как означает, что увеличение концентрации озона в определённом диапазоне должно приводить к снижению рисков для здоровья. В то же время, если учитывается влияние предшественников озона (например, NO_x), зависимость становится почти линейной [21]. Это свидетельствует о том, что, помимо дозы и длительности воздействия, конечный эффект влияния озона может существенно зависеть от присутствия других загрязнителей в атмосфере, а также от метеопогодных условий

(влажности, температуры воздуха, уровня ультрафиолетового излучения) и других фундаментальных процессов.

Таким образом, теоретические основания, экспериментальные подтверждения, а также выявленные в нашем исследовании корреляции не оставляют сомнений в обоснованности негативной роли приземного озона в отношении респираторного здоровья вообще и течения БА в частности.

Всё это убеждает в необходимости глубокого изучения проблемы с использованием различных подходов, в том числе более информативных методов математического анализа и рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения параметров (SOM035, AOT40) [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первый этап начатых исследований по значимости КПО для респираторного здоровья обнаружил её влияние, выраженное в разной степени, на состояние больных БА на Южном берегу Крыма в 2010–2014 гг. Оно было более существенным в 2012 г., который, наряду с 2011 г., характеризовался высокими значениями амплитуды колебаний КПО на фоне эпизодов превышений максимальной разовой концентрации озона и более высоких среднесуточных величин. В совокупности с данными других научных исследований это даёт основание для заключения о том, что при определённых условиях можно ожидать существенного негативного влияния озона на состояние больных БА. В связи с этим актуализируются сведения за последние годы и ведутся исследования по определению уровней КПО, при которых он, с учётом других значимых факторов, не является триггером осложнений у больных БА. На их основе возможна разработка системы раннего реагирования, что позволит повысить уровень контроля течения БА.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Е.В. Евстафьева, Л.Ш. Дудченко, В.А. Лапченко, Ю.Л. Губин, С.Н. Беляева — концепция и план исследования, написание и редактирование текста; И.А. Евстафьева — обзор литературы; С.Н. Беляева, В.А. Лапченко — сбор данных; Е.В. Евстафьева, В.А. Лапченко — обработка и анализ данных; Е.В. Евстафьева, Л.Ш. Дудченко, В.А. Лапченко — интерпретация данных и заключение; Е.В. Евстафьева, Л.Ш. Дудченко, И.А. Евстафьева — подготовка рукописи. 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. В.А. Лапченко принял участие в написании статьи в рамках тем Государственного задания

№ 124030100098-0; E.V. Evstafyeva, L.Sh. Dudchenko, S.N. Belyaeva, Yu.L. Gubin приняли участие в написании статьи в рамках темы Государственного задания № 720000.P.91.1.00980001001.

Информированное согласие на участие в исследовании.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. E.V. Evstafeva, L.Sh. Dudchenko, V.A. Lapchenko, Yu.L. Gubin, S.N. Belyaeva — the concept and plan of the study; I.A. Evstafeva — literature review; S.N. Belyaeva, V.A. Lapchenko — data collection; E.V. Evstafeva, V.A. Lapchenko — processing and analysis of data; E.V. Evstafeva, V.A. Lapchenko, L.Sh. Dudchenko — interpretation of data and conclusion;

E.V. Evstafeva, L.Sh. Dudchenko, I.A. Evstafeva — the preparation of the manuscript. 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. This study not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests. V.A. Lapchenko took part in writing an article within the framework of the topics of State Assignment No. 124030100098-0; E.V. Evstafyeva, L.Sh. Dudchenko, S.N. Belyaeva, Yu.L. Gubin took part in writing an article within the framework of the topic of State Assignment No. 720000.R.91.1.00980001001.

Patients' consent. Written consent obtained from all the study participants before the study screening in according to the study protocol approved by the local ethic committee.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванова Е.В., Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения трудоспособного возраста России по причине болезней органов дыхания в 2010–2012 гг. // Пульмонология. 2015. Т. 25, № 3. С. 291–297. EDN: UCQUAL doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-291-297
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018.
3. World Health Organization. GATS Russian Federation. Global Adult Tobacco Survey: Country report 2016. Режим доступа: [https://www.who.int/europe/publications/global-adult-tobacco-survey-\(gats\)--russian-federation.-country-report-2016-\(2018\)](https://www.who.int/europe/publications/global-adult-tobacco-survey-(gats)--russian-federation.-country-report-2016-(2018))
4. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., и др. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. 2022. Т. 32, № 3. С. 393–447. EDN: HZEHSI doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447
5. Авдеев С.Н., Демко И.В., Зайцев А.А., и др. Хронический бронхит: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. 2022. Т. 32, № 3. С. 448–472. EDN: CZESIH doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-448-472
6. Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., и др. Обострения хронической обструктивной болезни лёгких, ассоциированной с воздействием промышленных аэрозолей или курением табака, вызванные вирусной, бактериальной или вирусно-бактериальной инфекцией // Пульмонология. 2022. Т. 32, № 2. С. 189–198. EDN: RHJIVO doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-189-198
7. The European environment. State and outlook 2010. Synthesis. Copenhagen: European Environment Agency, 2010.
8. Белан Б.Д. Озон в тропосфере. Томск: Изд-во Института оптики атмосферы им. В.Е. Зуева СО РАН, 2010. EDN: QKJXBF
9. Chen C., Zhao B., Weschler C.J. Assessing the influence of indoor exposure to "outdoor ozone" on the relationship between ozone and short-term mortality in U.S. communities // Environ Health Perspect. 2012. Vol. 120, N 2. P. 235–240. doi: 10.1289/ehp.1103970
10. Rosser F., Balmes J. Ozone and childhood respiratory health: A primer for US pediatric providers and a call for a more protective standard // *Pediatr Pulmonol.* 2023. Vol. 58, N 5. P. 1355–1366. doi: 10.1002/ppul.26368
11. Confalonieri M., Francesco S., Francesco F. Acute respiratory distress syndrome // *Eur Respir Rev.* 2017. Vol. 26, N 144. P. 160116. doi: 10.1183/16000617.0116-2016
12. Трубицын А.В., Котельников С.Н. Исследование корреляционных временных связей концентрации приземного озона и здоровья населения в центральных регионах России // Вестник МГТУ МИРЭА. 2015. № 1. С. 235–242. EDN: TNQIAN
13. Evstafeva E.V., Lapchenko V.A., Makarova A.S., et al. Assessment of patterns of the lower atmosphere ozone concentrations and meteorological factors as the risk factors for medical emergencies in the population // *Russ J Phys Chem B.* 2019. Vol. 13. P. 1011–1019. doi: 10.1134/S1990793119060034
14. Чередниченко А.В., Чередниченко А.В., Чередниченко В.С., и др. Временная динамика приземного озона и её влияние на заболеваемость в крупных городах Казахстана // Гидрометеорология и образование. 2021. № 1. С. 29–49. EDN: QZQYWW
15. D'Amato G., Holgate S.T., Pawankar R., et al. Meteorological conditions, climate change, new emerging factors, and asthma and related allergic disorders. A statement of the World Allergy Organization // *World Allergy Organ J.* 2015. Vol. 8, N 1. P. 25. doi: 10.1186/s40413-015-0073-0
16. Ho K., Weimar D., Torres-Matias G., et al. Ozone impairs endogenous compensatory responses in allergic asthma // *Toxicol Appl Pharmacol.* 2023. Vol. 459. P. 116341. doi: 10.1016/j.taap.2022.116341
17. Lian Z., Qi H., Liu X., et al. Ambient ozone, and urban PM_{2.5} co-exposure, aggravate allergic asthma via transient receptor potential vanilloid 1-mediated neurogenic inflammation // *J Ecotoxicol Environ Saf.* 2022. Vol. 243. P. 114000. doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.114000
18. Об утверждении санитарных правил и норм СанПИН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания»: Постановление Федеральной службы

по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека № 2 от 28.01.2021 г.

19. Fuller C.H., Jones J.W., Roblin D.W. Evaluating changes in ambient ozone and respiratory-related healthcare utilization in the Washington, DC metropolitan area // *Environ Res.* 2020. Vol. 186. P. 109603. doi: 10.1016/j.envres.2020.109603
20. Liang S., Sun C., Liu C., et al. The influence of air pollutants and meteorological conditions on the hospitalization for respiratory diseases in shenzhen city, China // *Int J Environ Res Public Health.* 2021. Vol. 18, N 10. P. 5120. doi: 10.3390/ijerph18105120
21. Seposo X., Ueda K., Fook Sheng Ng C., et al. Role of oxides of nitrogen in the ozone-cardiorespiratory visit association // *Environ Pollut.* 2023. Vol. 317. P. 120802. doi: 10.1016/j.envpol.2022.120802
22. Balmes J.R. Acute effects of exposure to fine particulate matter and ozone on lung function, inflammation and oxidative stress in healthy adults // *Am J Respir Crit Care Med.* 2022. Vol. 205, N 4. P. 384–85. doi: 10.1164/rccm.202112-2733ED
23. Kheirouri S., Shanebandi D., Khordadmehr M., et al. Effects of sulfur dioxide, ozone, and ambient air pollution on lung histopathology, oxidative-stress biomarkers, and apoptosis-related gene expressions in rats // *Exp Lung Res.* 2022. Vol. 48, N 3. P. 137–148. doi: 10.1080/01902148.2022.2072977
24. Health risks of ozone from long-range transboundary air pollution. WHO Regional Office for Europe DK02100 Copenhagen, Denmark, 2008.

REFERENCES

1. Ivanova EV, Bilichenko TN, Chuchalin AG. Morbidity and mortality from respiratory diseases in employable population of Russia in 2010–2012. *Pulmonologiya.* 2015;25(3):291–297. EDN: UCQUAL doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-291-297
2. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2017: State Report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being; 2018. (In Russ.)
3. World Health Organization. GATS Russian Federation. Global Adult Tobacco Survey: Country report 2016. Available from: [https://www.who.int/europe/publications/global-adult-tobacco-survey-\(gats\)--russian-federation.-country-report-2016-\(2018\)](https://www.who.int/europe/publications/global-adult-tobacco-survey-(gats)--russian-federation.-country-report-2016-(2018))
4. Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma. *Pulmonologiya.* 2022;32(3):393–447. EDN: HZEHSI doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447
5. Avdeev SN, Demko IV, Zaytcev AA, et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic bronchitis. *Pulmonologiya.* 2022;32(3):448–472. EDN: CZESIH doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-448-472
6. Shpagina LA, Kotova OS, Shpagin IS, et al. Virus-induced and bacteria-induced exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease caused by industrial aerosols or tobacco smoke exposure. *Pulmonologiya.* 2022;32(2):189–198. EDN: RHJIVO doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-189-198
7. The European environment. State and outlook 2010. Synthesis. Copenhagen: European Environment Agency; 2010.
8. Belan BD. Ozone in the troposphere. Tomsk: Publishing House of the Institute of Atmospheric Optics n.a. V.E. Zuev SO RAN; 2010. (In Russ.) EDN: QKJXBF
9. Chen C, Zhao B, Weschler CJ. Assessing the influence of indoor exposure to "outdoor ozone" on the relationship between ozone and short-term mortality in U.S. communities. *Environ Health Perspect.* 2012;120(2):235–240. doi: 10.1289/ehp.1103970
10. Rosser F, Balmes J. Ozone and childhood respiratory health: A primer for US pediatric providers and a call for a more protective standard. *Pediatr Pulmonol.* 2023;58(5):1355–1366. doi: 10.1002/ppul.26368
11. Confalonieri M, Francesco S, Francesco F. Acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir Rev.* 2017;26(144):160116. doi: 10.1183/16000617.0116-2016
12. Trubitsyn AV, Kotelnikov SN. The research of time correlations between ground-level ozone concentration and population health in Russia's central regions. *Herald of MSTU MIREA.* 2015;(1):235–242. EDN: TNQIAN
13. Evstafeva EV, Lapchenko VA, Makarova AS, et al. Assessment of patterns of the lower atmosphere ozone concentrations and meteorological factors as the risk factors for medical emergencies in the population. *Russ J Phys Chem B.* 2019;13:1011–1019. doi: 10.1134/S1990793119060034
14. Cherednichenko AV, Cherednichenko AV, Cherednichenko VS, et al. Time dynamics of the ground ozone and its influence on incidence in the major cities of Kazakhstan. *Hydrometeorology and Education.* 2021;(1):29–49. EDN: QZQYWV
15. D'Amato G, Holgate ST, Pawankar R, et al. Meteorological conditions, climate change, new emerging factors, and asthma and related allergic disorders. A statement of the World Allergy Organization. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):25. doi: 10.1186/s40413-015-0073-0
16. Ho K, Weimar D, Torres-Matias G, et al. Ozone impairs endogenous compensatory responses in allergic asthma. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2023;459:116341. doi: 10.1016/j.taap.2022.116341
17. Lian Z, Qi H, Liu X, et al. Ambient ozone, and urban PM_{2.5} co-exposure, aggravate allergic asthma via transient receptor potential vanilloid 1-mediated neurogenic inflammation. *J Ecotoxicol Environ Saf.* 2022;243:114000. doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.114000
18. On the approval of sanitary rules and norms of SanPiN 1.2.3685-21 "Hygienic standards and requirements for ensuring the safety and (or) harmlessness of environmental factors for humans": Resolution of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare No. 2 dated 01/28/2021. (In Russ.)
19. Fuller CH, Jones JW, Roblin DW. Evaluating changes in ambient ozone and respiratory-related healthcare utilization in the Washington, DC metropolitan area. *Environ Res.* 2020;186:109603. doi: 10.1016/j.envres.2020.109603
20. Liang S, Sun C, Liu C, et al. The influence of air pollutants and meteorological conditions on the hospitalization for respiratory diseases in shenzhen city, China. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(10):5120. doi: 10.3390/ijerph18105120

21. Seposo X, Ueda K, Fook Sheng Ng C, et al. Role of oxides of nitrogen in the ozone-cardiorespiratory visit association. *Environ Pollut.* 2023;317:120802. doi: 10.1016/j.envpol.2022.120802
22. Balmes JR. Acute effects of exposure to fine particulate matter and ozone on lung function, inflammation and oxidative stress in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(4):384–385. doi: 10.1164/rccm.202112-2733ED
23. Kheirouri S, Shanehbandi D, Khordadmehr M, et al. Effects of sulfur dioxide, ozone, and ambient air pollution on lung histopathology, oxidative-stress biomarkers, and apoptosis-related gene expressions in rats. *Exp Lung Res.* 2022;48(3):137–148. doi: 10.1080/01902148.2022.2072977
24. Health risks of ozone from long-range transboundary air pollution. WHO Regional Office for Europe DK02100 Copenhagen, Denmark, 2008.

ОБ АВТОРАХ

***Евстафьева Елена Владимировна**, д-р биол. наук, профессор;
адрес: Россия, 29860, Ялта, ул. Мухина, д. 10/3;
ORCID: 0000-0002-8331-4149;
eLibrary SPIN: 2768-1760;
e-mail: e.evstafeva@mail.ru

Лапченко Владимир Александрович;
ORCID: 0000-0002-6441-710X;
eLibrary SPIN: 7551-1174;
e-mail: ozon.karadag@gmail.com

Дудченко Лейла Шамилевна, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-1506-4758;
eLibrary SPIN: 3737-8576;
e-mail: vistur@mail.ru

Беляева Светлана Николаевна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-6161-6058;
eLibrary SPIN: 1439-6960;
e-mail: belyaeva-sveta@mail.ru

Губин Юрий Леонидович;
ORCID: 0009-0006-3555-1736;
eLibrary SPIN: 2931-5207;
e-mail: niisechenova@mail.ru

Евстафьева Ирина Андреевна, канд. биол. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-8658-8241;
eLibrary SPIN: 4726-9015;
e-mail: irinaevst76@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Elena V. Evstafeva**, Dr. Sci. (Biology), Professor;
address: 10/3 Muchina Str., 29860 Yalta, Russia;
ORCID: 0000-0002-8331-4149;
eLibrary SPIN: 2768-1760;
e-mail: e.evstafeva@mail.ru

Vladimir A. Lapchenko;
ORCID: 0000-0002-6441-710X;
eLibrary SPIN: 7551-1174;
e-mail: ozon.karadag@gmail.com

Leila Sh. Dudchenko, MD, Dr. Sci (Medicine);
ORCID: 0000-0002-1506-4758;
eLibrary SPIN: 3737-8576;
e-mail: vistur@mail.ru

Svetlana N. Belyaeva, MD, Cand. Sci (Medicine);
ORCID: 0000-0002-6161-6058;
eLibrary SPIN: 1439-6960;
e-mail: belyaeva-sveta@mail.ru

Yuri L. Gubin;
ORCID: 0009-0006-3555-1736;
eLibrary SPIN: 2931-5207;
e-mail: niisechenova@mail.ru

Irina A. Evstafeva, Cand. Sci. (Biology), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-8658-8241;
eLibrary SPIN: 4726-9015;
e-mail: irinaevst76@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco630140>

Assessment of regional exposure factors associated with soil impact in cities of the Arctic region

Aleksey N. Deryabin¹, Tatiana N. Unguryanu²

¹ Federal Service for Surveillance over Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Arkhangelsk Region office, Arkhangelsk, Russia;

² Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Unfavorable climatic conditions determine the interaction between people and soil in northern territories, differing from those in southern regions of Russia. When assessing risks, standard exposure factors (EFs) must be adjusted to reflect regional characteristics.

AIM: To study regional EFs used to assess health risk from exposure to chemical soil pollutants in urban areas of the Arctic zone.

MATERIAL AND METHODS: A cross-sectional study was carried out by questioning 752 children aged 1–6 years, 1027 children aged 7–17 years, and 323 adults aged 18 years and older, all living in the cities of the Arctic zone of the Russian Federation. Physiological and behavioral EFs related to soil exposure were studied. The median (Me), relative frequencies, and 95% confidence intervals were used to describe the data. To test the null hypotheses, the nonparametric Kruskal–Wallis test, Wilcoxon two-sample test, and χ -square test were used.

RESULTS: Children aged 1–6 years spent an average of 10 more days in the city compared to children aged 7–17 years and adults ($p < 0.001$). Children aged 1–6 years also spent 3.2 times more days playing on soil/sand (Me=48 days) and 1.3 times more time playing daily (Me=50 min/day) than children aged 7–17 years ($p < 0.001$). Adults spent 1.7 times more days on land from May to October (Me=50 days) and worked with soil 2.2 times more time daily (130 min/day) than children aged 7–17 years ($p < 0.001$). Average daily doses for oral exposure to soil chemicals, calculated using regional EFs, are 2–10 times higher in children from the Arkhangelsk agglomeration and 5 and 1.2 times lower in adults compared to doses calculated using WHO and US EPA recommended EFs values.

CONCLUSION: Differences were revealed in quantitative and categorical values of most regional EFs associated with the soil ingress in the body across different age groups. Using the characteristic regional exposure factors of specific population allows for improving the accuracy and reliability of the assessed risk to public health.

Keywords: exposure factors; chemical contaminants; health risk assessment; soil.

To cite this article:

Deryabin AN, Unguryanu TN. Assessment of regional exposure factors associated with soil impact in cities of the Arctic region. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2024;31(4):268–278. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco630140>

Received: 08.04.2024

Accepted: 17.10.2024

Published online: 06.11.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco630140>

Оценка региональных факторов экспозиции, связанных с воздействием почвы в городах Арктического региона

А.Н. Дерябин¹, Т.Н. Унгурану²

¹ Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Архангельской области, Архангельск, Россия;

² Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Неблагоприятные климатические условия определяют особенности взаимодействия человека с почвой на северных территориях, которые отличаются от южных регионов России. При оценке риска стандартные факторы экспозиции необходимо корректировать с учётом региональных особенностей.

Цель. Изучить региональные факторы экспозиции, используемые для расчёта риска здоровью при воздействии химических веществ, загрязняющих почву в городах Арктической зоны.

Материал и методы. Выполнено поперечное исследование путём анкетирования 752 детей в возрастной группе от 1 до 6 лет, 1027 детей — от 7 до 17 лет и 323 взрослых 18 лет и старше, проживающих в городах Арктической зоны Российской Федерации. Изучены физиологические и поведенческие факторы экспозиции, связанные с воздействием почвы на организм человека. Для описания данных использованы медиана (Me), относительные частоты, 95% доверительные интервалы. Для проверки нулевых гипотез применяли непараметрические критерии: критерий Краскела–Уоллиса, двухвыборочный критерий Вилкоксона, критерий хи-квадрат.

Результаты. Продолжительность пребывания в городах у детей в возрасте 1–6 лет (Me=325 дней) на 10 дней больше, чем у детей 7–17 лет и взрослых ($p < 0,001$). У детей в возрасте 1–6 лет длительность игры на земле/песке с мая по октябрь (Me=48 дней) и время игры (Me=50 мин/день) в 3,2 и 1,3 раза соответственно выше, чем у детей 7–17 лет ($p < 0,001$). У взрослого населения время пребывания на земельном участке с мая по октябрь (Me=50 дней) и длительность работы с почвой (130 мин/день) в 1,7 и 2,2 раза соответственно выше, чем у детей 7–17 лет ($p < 0,001$). Значения среднесуточных доз при пероральном воздействии химических веществ, загрязняющих почву и рассчитанных с использованием региональных факторов экспозиции, у детей Архангельской агломерации в 2–10 раз выше, а у взрослых — в 5 и 1,2 раза ниже по сравнению с дозами, рассчитанными с использованием значений факторов экспозиции, рекомендованных ВОЗ и US EPA.

Заключение. Выявлены различия в количественных и категориальных значениях большинства региональных факторов экспозиции, связанных с поступлением почвы в организм населения разных возрастных групп. Использование региональных данных о факторах экспозиции, характерных для отдельной популяции, позволяет увеличить точность и надёжность оцениваемого риска для здоровья населения.

Ключевые слова: факторы экспозиции; химические вещества; оценка риска для здоровья; почва.

Как цитировать:

Дерябин А.Н., Унгурану Т.Н. Оценка региональных факторов экспозиции, связанных с воздействием почвы в городах Арктического региона // Экология человека. 2024. Т. 31, № 4. С. 268–278. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco630140>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco630140>

北极地区城市土壤暴露相关区域性因素的评估

Aleksey N. Deryabin¹, Tatiana N. Unguryanu²¹ Federal Service for Surveillance over Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Arkhangelsk Region office, Arkhangelsk, Russia;² Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

摘要

背景。不利的气候条件决定了北极地区人与土壤相互作用的特殊性，这种情况与俄罗斯南方地区存在显著差异。在健康风险评估中，需要根据区域特点调整标准暴露因素。

研究目的。研究北极地区城市土壤污染物对健康风险评估中所用区域性暴露因素的影响。

材料与方法。采用横断面调查方法，对俄罗斯北极地区城市居民进行问卷调查。研究共涉及2102名参与者，包括1至6岁儿童752人、7至17岁儿童1027人及18岁及以上成年人323人。分析涵盖了与土壤暴露相关的生理和行为因素。描述性统计数据采用中位数（ M_e ）、相对频率及95%置信区间。假设检验采用非参数方法，包括克拉斯卡尔-沃利斯检验、两样本Wilcoxon检验和卡方检验。

结果。1至6岁儿童在城市的平均停留时间（ $M_e=325$ 天）比7至17岁儿童和成年人多10天（ $p < 0.001$ ）。1至6岁儿童在5月至10月期间的土壤/沙地游戏天数（ $M_e=48$ 天）和每日游戏时间（ $M_e=50$ 分钟/天）分别是7至17岁儿童的3.2倍和1.3倍（ $p < 0.001$ ）。成年居民在5月至10月期间的土地停留天数（ $M_e=50$ 天）和土壤工作时间（130分钟/天）分别是7至17岁儿童的1.7倍和2.2倍（ $p < 0.001$ ）。基于区域性暴露因素计算的土壤污染化学物质经口暴露的日均剂量显示：阿尔汉格尔斯克地区儿童的剂量比基于WHO和美国EPA推荐暴露因素计算的剂量高2至10倍；成年人的剂量则分别低5倍和1.2倍。

结论。研究发现，不同年龄组人群的区域性暴露因素在数量和类别上存在显著差异。基于具体人群的区域数据调整暴露因素，可显著提高健康风险评估的准确性和可靠性。

关键词：暴露因素；化学物质；健康风险评估；土壤。

引用本文：

Deryabin AN, Unguryanu TN. 北极地区城市土壤暴露相关区域性因素的评估. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2024;31(4):268–278.DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco630140>

收到: 08.04.2024

接受: 17.10.2024

发布日期: 06.11.2024

BACKGROUND

Assessment of population health risks from environmental chemical exposure is widely recognized as an interdisciplinary field in modern science and practice. It prioritizes accuracy of risk levels, scientific validity, and the effectiveness of regulatory decisions based on such assessments [1]. A critical phase of risk assessment involves evaluating exposure factors (EFs). This phase quantifies the exposure of human body to pollutants through contact with various environmental media (air, water, soil, food) [2, 3]. Exposure and risk calculations utilize factors reflecting physiological parameters, human activities, lifestyle, and behavioral patterns. These incorporate region-specific characteristics of studied population groups [3].

Extensive international research has established national and international EF databases for health risk assessment. A significant body of reference data on various EFs can be found in U.S. Environmental Protection Agency (US EPA) guidelines which are regularly updated with data from population surveys [4–7]. European guidance covers EFs for 30 EU countries and the UK [8]. Australia's national EF guidelines have been developed for population health risk assessment [9].

In Russia, studies assessing regional EFs through population surveys have been conducted in Moscow, Lipetsk, Ryazan, Novodvinsk, and other cities. These studies sometimes revealed regional EFs to be lower than reference values [10].

Inaccurate EF values increase uncertainty and may distort calculated health risks. Therefore, recommended EFs constitute reference data requiring adjustments for regional specificity.

Soil is a critical environmental medium influencing human health and living conditions. Soil pollutants may enter and adversely affect the body via direct contact (hand-digging soil, barefoot walking, soil ingestion, hand-to-mouth transfer, sandbox play, etc.) and media indirectly contacting soil (water, air) [11–15].

This research targets three major industrial cities in the Arkhangelsk agglomeration (Arkhangelsk, Severodvinsk, Novodvinsk), located within the Arctic zone.¹ The harsh Arctic climate (cold; high winds; elevated humidity; short daylight hours; persistent snow cover ≥ 6 months) dictates fundamentally different soil-contact behaviors than those observed in Russian southern regions [16]. Therefore, investigating soil-attributed EFs in the Arctic zone cities remains relevant.

The work aimed to investigate regional EFs across different age groups, enabling accurate health risk assessment for soil-borne chemical exposures in the Arctic zone cities.

¹ Decree of the President of the Russian Federation No. 296 dated May 02, 2014 On the Land Territories of the Arctic Zone of the Russian Federation (as amended on March 05, 2020). Available at http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_162553/942772dce30cfa36b671bcf19ca928e4d698a928. Accessed on September 17, 2023.

METHODS

Regional soil EFs were assessed through a population survey across the Arkhangelsk agglomeration in a cross-sectional study. The survey included 2102 participants: 752 children aged 1–6 years, 1027 children aged 7–17 years, and 323 adults (≥ 18 years). Children were surveyed at preschools and schools, while adults were surveyed at workplaces (companies and enterprises). Data on regional EFs for children aged 1–6 years were obtained from their parents. The response rate was 87%. A modified questionnaire developed by the Federal State Budgetary Institution Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Ministry of Health of the Russian Federation, which covered the following information: body weight (kg), body surface area (m^2), exposure duration (outdoor time, min/day; soil/sand play, days/year; soil-contact during play, min/day; land plot staying, days/year; soil-handling duration during plot activities, min/day; urban stay during the year, days/year). Additional data obtained during the survey included months of starting and finishing soil/sand play, child behaviors (hand/toy mouthing during play, soil/sand ingestion, consumption of soil/sand-contaminated vegetables and berries, and habits of post-exposure handwashing, washing homegrown vegetables and berries, glove use (rubber or cotton) during soil handling). The study was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Northern State Medical University (Arkhangelsk) of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol of the Ethics Committee No. 1 dated November 02, 2016).

Comparative analysis of EFs across age groups was performed for the population of the Arkhangelsk agglomeration. Regional EF values were compared against standard EF values recommended by WHO [17] and other countries (USA, Australia, Canada, Japan) [4–7, 9, 18, 19]. Considering that multiple EFs are used to calculate chemical dose load assessment, we conducted comparative analysis of doses for 10 soil-contaminating chemicals (copper, chromium, zinc, nickel, manganese, lead, mercury, cadmium, cobalt, and arsenic) via oral exposure. Dose calculations utilized both regional and standard EF values [17].

Quantitative variables were described using medians (Me) with 95% confidence intervals (95% CI) for Me. As quantitative data distribution significantly deviated from normal, group comparisons employed the Kruskal–Wallis test, while pairwise comparisons used the Wilcoxon rank-sum test. Categorical data were presented as absolute numbers, relative frequencies, and 95% CIs. The chi-square test (χ^2) was used to test null hypotheses between categorical variables. A p -value of 0.05 served as the critical significance threshold. Statistical analysis was performed using STATA 18.0 software.

To compare exposure levels of soil-contaminating chemicals, average daily lead doses were calculated using regional

EF values and standards from WHO and US EPA, using the following formula [17]:

$$I = Cs \times FI \times ET \times CF_2 \times IRa \times ED / (BW \times AT \times 365),$$

where I is soil intake (mg/(kg×day)); Cs is soil concentration (mg/kg); FI is contaminated soil fraction (per unit value); ET is exposure time (hr/day); CF_2 is conversion factor (ET/24 day/hr); IRa is intake rate (mg/day); ED is exposure duration (years); BW is body weight (kg); AT is exposure averaging time (years).

RESULTS

Analysis of survey results revealed differences in quantitative and categorical values of most EFs across age groups (Tables 1, 2). At the median level, children's body weight in 1–6 year and 7–17 year age groups was 3.8-fold and 1.5-fold lower than that of adults, respectively ($p < 0.001$). Median values of body surface area for 7–17-year-old children and adults were 1.9-fold and 2.4-fold greater than for 1–6-year-old children, respectively ($p < 0.001$).

Urban stay duration among 1–6-year-old children ($Me=325$ days) exceeded that of 7–17-year-old children and adults ($Me=315$ days for both groups) by 10 days; $p < 0.001$. Adults showed the longest outdoor exposure duration ($Me=300$ days), which was 1.7–2.0 times higher than that of children.

Soil and sand play duration from May through October for 1–6-year-old children ($Me=48$ days) was 3.2-fold greater than for 7–17-year-old children ($Me=15$ days). The mean daily soil and sand play time for 1–6-year-old children exceeded that of 7–17-year-old children by 10 min/day ($Me=50$ min/day vs. $Me=40$ min/day, respectively).

Time spent at land plots (dacha), beaches, and other urban/suburban sites (with adults/children contacting soil) from May to October was 20 days longer for adults ($Me=50$ days) than children aged 7–17 ($Me=30$ days); $p < 0.001$. Adults' median soil-handling duration (130 min/day) was 2.2 times higher than that of children aged 7–17.

Categorical EF analysis revealed 92.2% of surveyed children and adults left Arkhangelsk agglomeration urban areas annually. The highest proportions initiating sand/soil play at sandpits in May were children aged 1–6 (45.6%) and 7–17 (51.6%). Over half of preschoolers ended sand/soil play in sandpits in November (51.6%), whereas most school-aged children ended play in September (41.4%).

Analysis of soil ingestion facilitators in the studied age groups showed 15% of children aged 1–6 put hands/toys in their mouths during play or consumed soil-contaminated berries and vegetables. Less than 5% of preschoolers ingested sand (put sand into their mouths) during soil/sand play. However, 99.8% of surveyed children aged 1–6 cleaned their hands after walks outside (handwashing with water or wet wipes).

Among children aged 7–17, 8.8% of respondents put hands/toys in their mouths during soil/sand play.

Approximately 6% of schoolchildren consumed soil-contaminated vegetables and berries. The majority of respondents aged 7–17 (98.8%) cleaned hands after walks outside (handwashing with water or wet wipes); 75.0% used rubber/cotton gloves (mittens) when contacting soil. A total of 91.5% of children in this age group visited beaches or urban/suburban areas with soil/sand contact from May to October.

Among adult respondents, 85.9% owned land plots (dachas) within urban/suburban areas, cultivating vegetables and berries for consumption. Approximately 90% visited beaches or other urban/suburban areas with soil/sand contact from May to October. Among adults, 98.7% cleaned hands post-soil contact (handwashing with water or wet wipes), 86.4% washed homegrown berries and vegetables before consumption, and 84.8% used rubber/cotton gloves (mittens) during soil work (see Table 2).

Average daily lead dose assessment from oral soil intake revealed that for children aged 1–6, doses calculated with regional EFs were 2.0 times lower and 2.5 times higher than doses calculated using WHO- and US EPA-recommended standard EFs, respectively. Respective adult doses exceeded those calculated using WHO- and US EPA-recommended standard EFs by 5.0-fold and 28.5-fold. Average daily doses of soil contaminants for children aged 1–6 calculated using WHO-recommended EFs exceeded those calculated using US EPA-recommended EFs by 4-fold, while adult doses were 6-fold higher (Fig. 1).

DISCUSSION

Comparative assessment of questionnaire results across cities in the Arkhangelsk agglomeration revealed statistically significant differences in most quantitative EFs across age groups. Regional EFs were compared with standard values recommended by the US EPA [4–7] and Australian guidelines [9]. Comparison of pediatric population EFs with those established for Canada [18], Japan [19], Europe [8], and WHO recommendations [17] proved challenging due to differing age groups. Median-level comparison of regional EFs with standard values demonstrated that surveyed children's body weight in the 1–6 year group in Arkhangelsk agglomeration cities (18 kg) exceeded values recommended by US EPA (16 kg), WHO (15 kg), and Australian guidelines (17 kg). Children aged 7–17 years in our study had a median weight of 45 kg, which was 9 kg below US EPA and Australian national guidelines (both 54 kg) but 3 kg above WHO's recommendation (42 kg). Adult respondents' body weight (68 kg) exceeded Japan's recommended value (58.4 kg) by 9.6 kg but remained below WHO (70 kg), Canadian (77.5 kg), Australian (78 kg), US EPA (80 kg), and European (73.5 kg) national guidelines.

Body surface area values for children in the studied cities were 0.7 m² (ages 1–6) and 1.4 m² (ages 7–17), showing minor deviations from the values recommended by US EPA (0.6 m² and 1.5 m²), WHO (0.5 m² and 1.3 m²), and Australian

Table 1. Characteristics of quantitative exposure factors among the population of the cities of the Arkhangelsk agglomeration (according to the survey)

Factors	Units	1–6-year-old children (group 1)			7–17-year-old children (group 2)			Adults (group 3)			<i>p</i>
		Me	95% CI for Me		Me	95% CI for Me		Me	95% CI for Me		
			lower	upper		lower	upper		lower	upper	
Body weight	kg	18.0	17.5	18.0	45.0	43.0	46.0	68.0	66.0	70.0	<i>p</i> ^a <0.001
Body surface area	m ²	0.7	0.7	0.8	1.4	1.4	1.4	1.8	1.7	1.8	<i>p</i> ^a <0.001
Exposure duration											
Urban stay	days/year	325	320	330	315	309	315	315	305	315	<i>p</i> ^a <0.001
Outdoor stay	min/day	150	150	150	180	150	180	300	270	330	<i>p</i> ^a <0.001
Soil/sand play	days/year	48	42	50	15	12	16	–	–	–	<i>p</i> ^b <0.001
Soil/sand play duration	min/day	50	45	60	40	40	50	–	–	–	<i>p</i> ^b =0.001
Land plot stay	days/year	–	–	–	30	30	30	50	40	50	<i>p</i> ^b <0.001
Soil-handling duration	min/day	–	–	–	60	60	70	130	120	130	<i>p</i> ^b <0.001

Note. Me — median; *p*^a — comparison of median values by the Kruskal–Wallis test; *p*^b — comparison of median values by the Wilcoxon test; «–» — no data because survey was not conducted.

guidelines (0.6 m² and 1.6 m²). Among adults, body surface area in the studied cities was 1.8 m² — matching WHO (1.8 m²) and US EPA (1.8 m²) standards — with slight variations from Japanese (1.6 m²), Australian (2.0 m²), Canadian, and European guidelines (1.9 m²).

Outdoor exposure duration for children aged 1–6 years in the studied cities averaged 150 min/day, which was 1.4 times lower than US EPA standard values (207 min/day) but 1.4 times higher than Australian ones (104 min/day). Children aged 7–17 years spent 180 min/day outdoors, which was 1.6 times higher than values recommended by Australian guidelines (112 min/day) and 10 minutes below US EPA recommendations (190 min/day). Adults' outdoor duration (300 min/day) was 1.6 times below standard values recommended by WHO (480 min/day) but 2.0–8.6 times higher than Canadian (35 min/day), Australian (180 min/day),

American (144 min/day), Japanese (72 min/day), and European (120 min/day) norms.

Indoor exposure for children aged 1–6 years totaled 840 min/day in the studied cities, which was 1.2 times lower than Australian and US EPA standard values (~1000 min/day). Children aged 7–17 years spent 900 min/day indoors, which was 28 minutes above Australian and US EPA recommendations (872 min/day). Adults' indoor duration (720 min/day) was 1.3–1.7 times below recommended values.

WHO-established soil ingestion rates are 200 mg/day for children aged 1–6 years and 100 mg/day for children aged 7–17 years, respectively 4-fold and 2-fold higher than US EPA recommendations for these age groups (50 mg/day). The highest adult soil ingestion rates are recommended by WHO (100 mg/day) and Australian guidelines (50 mg/day), with Japan setting a rate of 47.7 mg/day, while the lowest

Table 2. Characteristics of categorical exposure factors among the population of the cities of the Arkhangelsk agglomeration (according to the survey)

Факторы	1–6-year-old children (group 1)			7–17-year-old children (group 2)			Adults (group 3)			<i>p</i>
	abs.	%	95% CI	abs.	%	95% CI	abs.	%	95% CI	
Month of the soil play start										$\chi^2=46,9$ <i>p</i> <0,001
April	258	34.7	31.4–38.2	71	18.5	14.9–22.7	–	–	–	
May	339	45.6	42.1–49.2	198	51.6	46.6–56.5	–	–	–	
June	119	16.0	13.5–18.8	99	25.8	21.6–30.4	–	–	–	
July	13	1.8	1.0–3.0	15	3.9	2.4–6.4	–	–	–	
August	14	1.9	1.1–3.2	1	0.3	0.04–1.8	–	–	–	

End of the Table 2

Факторы	1–6-year-old children (group 1)			7–17-year-old children (group 2)			Adults (group 3)			p
	abs.	%	95% CI	abs.	%	95% CI	abs.	%	95% CI	
Month of the soil play end										$\chi^2=115,0$ $p < 0,001$
August	32	4.4	3.1–6.1	38	9.9	7.3–13.3	–	–	–	
September	133	18.1	15.5–21.1	159	41.4	36.6–46.4	–	–	–	
October	194	26.4	23.4–29.7	101	26.3	22.1–30.9	–	–	–	
November	375	51.1	47.5–54.7	86	22.4	18.5–26.8	–	–	–	
Leaving the city										$\chi^2=31,3$ $p < 0,001$
Yes	642	88.3	85.8–90.5	968	95.5	94.0–96.6	293	90.7	87.0–93.4	
No	85	11.7	9.5–14.2	46	4.5	3.4–6.0	30	9.3	6.6–13.0	
Factors contributing to soil intake										
Put hands or toys in their mouth when playing with sand or soil										$\chi^2=10,2$ $p < 0,001$
Yes	116	15.5	13.1–18.3	35	8.8	6.4–12.0	–	–	–	
No	633	84.5	81.7–86.9	363	91.2	88.0–93.6	–	–	–	
Ingest (put) sand in their mouth while playing with sand or soil										$\chi^2=11,4$ $p < 0,001$
Yes	33	4.4	3.1–6.1	3	0.8	0.2–2.3	–	–	–	
No	716	95.6	93.9–96.9	395	99.3	97.7–99.8	–	–	–	
Put soil-contaminated vegetables and berries into their mouths										$\chi^2=22,4$ $p < 0,001$
Yes	112	15.0	12.6–17.7	22	5.5	3.7–8.3	–	–	–	
No	636	85.0	82.3–87.4	376	94.5	91.7–96.3	–	–	–	
Cleaning hands after walks										$\chi^2=41,8$ $p < 0,001$
Wash with water	733	99.7	98.9–99.9	973	94.8	93.3–96.0	317	98.1	95.9–99.2	
Wipe hands with wet wipes	1	0.1	0.02–1.00	41	4.0	3.0–5.4	2	0.6	0.2–2.4	
Do not clean hands	1	0.1	0.02–1.00	12	1.2	0.7–2.0	4	1.2	0.5–3.3	
Wash vegetables and berries grown at their land plot (dacha) before eating										$\chi^2=13,3$ $p < 0,001$
Yes	–	–	–	578	93.5	91.3–95.2	279	86.4	82.2–89.7	
No	–	–	–	40	6.5	4.8–8.7	44	13.6	10.3–17.8	
Use gloves (mittens) when contacting soil										$\chi^2=12,2$ $p < 0,001$
Yes	–	–	–	461	75.0	71.4–78.2	274	84.8	80.5–88.4	
No	–	–	–	154	25.0	21.8–28.6	49	15.2	11.6–19.5	
Have a land plot (dacha) where they grow vegetables and berries for consumption										–
Yes	–	–	–	–	–	–	268	85.9	81.6–89.4	
No	–	–	–	–	–	–	44	14.1	10.6–18.4	
Visited the beach or other places where contacted soil/sand										$\chi^2=4,2$ $p=0,040$
Yes	–	–	–	571.0	91.5	89.0–93.5	282.0	87.3	83.2–90.5	
No	–	–	–	53.0	8.5	6.5–11.0	41.0	12.7	9.5–16.8	

Note. “–”, data is missing because the survey was not conducted.

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco630140>

is in Europe (1 mg/day). Canadian and American adult soil ingestion rates are identical, i.e. 20 mg/day.

Identified variations in exposure factor values affect chemical dose burdens from oral soil intake.

Differences in average daily lead doses calculated using regional EFs and WHO recommendations result from variations in body weight and soil contact duration: 0.83 hr/day vs. 1 hr/day for children aged 1–6 years during sand/soil play, and 2.2 hr/day vs. 1 hr/day for adults during soil-handling activities. Differences between average daily lead doses calculated using regional EFs/WHO recommendations and US EPA values result from differing soil ingestion rates (mg/day) and respondents' body weights.

This study has certain limitations. First, population surveys took place during the cold season, potentially influencing outcomes. Second, adult respondents (≥ 18 years) were predominantly female (70%). Exposure factor data for children aged 1–6 years were obtained through parent interviews (primarily mothers). Third, the majority of respondents (70%) were Arkhangelsk residents, precluding extrapolation across all Russian Arctic territories due to climatic variations.

CONCLUSION

Statistically significant differences were identified in quantitative and categorical values of most regional EFs related to soil ingestion across different age groups. Differences between regional and recommended (standard) EF values (body weight, body surface area, outdoor duration, indoor duration) affect chemical exposure doses from oral soil intake; this necessitates adjustment in health risk assessments for the studied population. To reduce risk assessment uncertainties, regional EFs must be investigated whose differences may be attributed to climatic/geographic conditions, outdoor time duration, and soil chemical contaminant exposure duration.

Using region-specific EF data characteristic of local populations enhances health risk assessment accuracy and reliability. Consequently, studies to collect EF data across Russian regions and establish a national EF database should be arranged.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. A.N. Deryabin — made a significant contribution to the concept and design of the study, collected, analyzed and interpreted data, prepared tables, the first draft of the article, worked to improve it; T.N. Unguryanu — significantly revised the article on the importance of intellectual content, approved the final version for submission to the editor. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work).

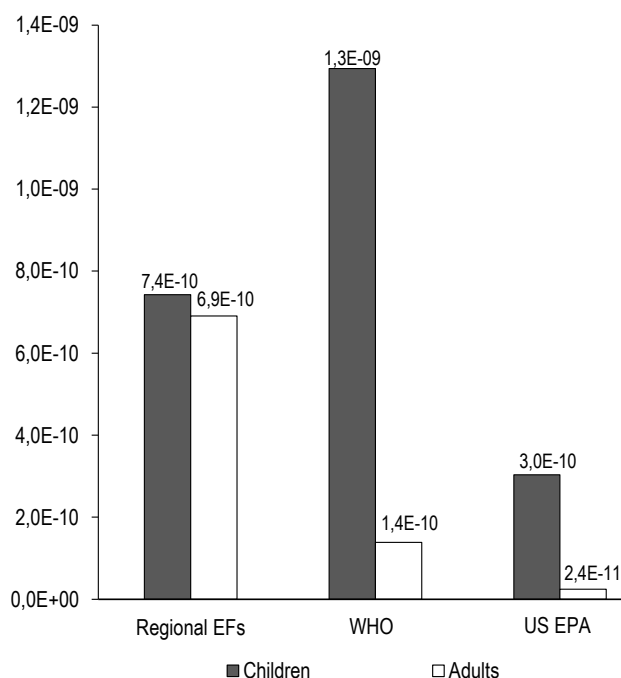


Fig. 1. Comparison of average daily doses of lead for children and adults through oral intake from soil, mg/(kg×day): EFs — exposure factors.

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

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Consent for publication. The patients who participated in the study signed an informed consent to participate in the study and publish medical data.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.Н. Дерябин — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретацию данных, подготовил таблицы, первый вариант статьи; Т.Н. Унгурияну — вклад в концепцию и дизайн исследования, существенно переработала статью на предмет важности интеллектуального содержания, утвердила окончательный вариант рукописи для направления в редакцию. 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.

Информированное согласие на участие в исследовании. Все участники до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия, утверждённую в составе протокола исследования этическим комитетом.

REFERENCES

1. Rakhmanin YuA, Novikov SM, Avaliani SL, et al. Actual problems of environmental factors risk assessment on human health and ways to improve it. *Health Risk Analysis*. 2015;(2):4–11. EDN: RZDODK doi: 10.21668/health.risk/2015.2.01
2. Stepanova NV, Fomina SF. Assessment of the total exposure to heavy metals of the child population city of Kazan. *Scientific Almanac*. 2016;(9–2):109–114. EDN: WZWCZN doi: 10.17117/na.2016.09.02.109
3. Stepanova NV, Fomina SF. Approaches to the assessment of health risk with the consideration of regional factors exposure and age characteristics. In: *An innovative approach to solving modern problems: theory, methodology, practice*. Penza: Nauka i prosveshchenie; 2016. P. 7–17. EDN: WZIQMB
4. U.S. EPA. Child-Specific Exposure Scenarios Examples (Final Report). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/600/R-14-217F, 2014 [cited 2023 Sep 17]. Available from: <http://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=262211>
5. U.S. EPA (Environmental Protection Agency). Risk Assessment Guidance for Superfund Volume I Human Health Evaluation Manual (Part A). Interim Final. U.S. EPA, Washington, DC, EPA/500/1-89/002; 1989 [cited 2023 Sep 17]. Available from: https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-09/documents/rags_a.pdf
6. U.S. EPA (Environmental Protection Agency). Child-specific exposure factors handbook. National Center for Environmental Assessment. Washington, DC; EPA/600/R-06/096F; 2008 [cited 2023 Sep 17]. Available from: <http://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=199243>
7. U.S. EPA (Environmental Protection Agency). Exposure Factors Handbook, 2011 Edition (Final Report). U.S. EPA, Washington, DC, EPA/600/R-09/052F; 2011 [cited 2023 Sep 17]. Available from: <http://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=236252>
8. Exposure Factors Sourcebook for European Populations (with focus on UK data), Brussels, 2001 [cited 2023 Sep 17]. Available from: <https://www.ecetoc.org/publication/tr-079-exposure-factors-sourcebook-for-european-populations-with-focus-on-uk-data>
9. Australian Department of Health. Australian Exposure Factor Guidance. Guidelines for Assessing Human Health Risks from Environmental Hazards. Australia, 2012 [cited 2023 Sep 17]. Available from: <http://www.eh.org.au/documents/item/915>
10. Rakhmanin YuA, Shashina TA, Unguryanu TN, et al. Characteristics of quantitative values of exposure of regional factors in the studied areas. *Hygiene and sanitation*. 2012;91(6):30–33. EDN: PWKTIP
11. Vodyanova MA, Kriatov IA, Donerian LG, et al. Ecological hygienic assessment of soils quality in urban areas. *Hygiene and Sanitation*. 2016;95(10):913–916. EDN: XDMUSN doi: 10.18821/0016-9900-2016-95-10-913-916
12. Kolnet IV, Studenikina EM. Organization of monitoring of soil pollution level for risk assessment to child health. *Medical Scientific Bulletin of Central Chernozemye*. 2017;(70):100–105. EDN: ZVLMNH
13. Hubbard H, Özkaynak H, Glen G, et al. Model-based predictions of soil and dust ingestion rates for U.S. adults using the stochastic human exposure and dose simulation soil and dust model. *Sci Total Environ*. 2022;846:157501. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.157501
14. Boev VM, Zelenina LV, Kudusova LH, et al. Hygienic assessment of carcinogenic health risks associated with contamination of depositing media with heavy metals. *Health Risk Analysis*. 2022;(1):17–26. EDN: PSSYQM doi: 10.21668/health.risk/2022.1.02
15. Zharikova EA. Assessment of heavy metals content and environmental risk in urban soils. *Bulletin of the Tomsk Polytechnic University. Geo Assets Engineering*. 2021;332(1):164–173. EDN: IZRGUI doi: 10.18799/24131830/2021/1/3009
16. Shur PZ, Kiryanov DA, Kamaltdinov MR, Khasanova AA. Assessing health risks caused by exposure to climatic factors for people living in the Far North. *Health Risk Analysis*. 2022;(3):53–62. EDN: USJNAG doi: 10.21668/health.risk/2022.3.04
17. Guidelines for assessing the risk to public health from exposure to chemicals polluting the environment / P. 2.1.10.3968–23. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2023. (In Russ.)
18. Richardson GM. Canadian exposure factors handbook: Life expectancy, body dimensions, inhalation, time-activity, and soil ingestion, SK: University of Saskatchewan, Toxicology Centre; 2013 [cited 2023 Sep 17]. Available from: <http://studylib.net/doc/12086849>
19. Japanese Exposure Factors Handbook; 2007 [cited 2023 Sep 17]. Available from: http://unit.aist.go.jp/riss/crm/exposurefactors/english_summary.html

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рахманин Ю.А., Новиков С.М., Авалиани С.Л., и др. Современные проблемы оценки риска воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения и пути ее совершенствования // Анализ риска здоровью. 2015. № 2. С. 4–11. EDN: RZDODK doi: 10.21668/health.risk/2015.2.01
2. Степанова Н.В., Фомина С.Ф. Оценка суммарной экспозиции тяжёлыми металлами для детского населения г. Казань // Научный альманах. 2016. № 9–2. С. 109–114. EDN: WZWCZN doi: 10.17117/na.2016.09.02.109
3. Степанова Н.В., Фомина С.Ф. Подходы к оценке риска для здоровья с учётом региональных факторов экспозиции и воз-
- растных особенностей. В кн.: Инновационный подход в решении проблем современности: теория, методология, практика. Пенза: Наука и просвещение, 2016. С. 7–17. EDN: WZIQMB
4. U.S. EPA. Child-Specific Exposure Scenarios Examples (Final Report) // U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/600/R-14-217F, 2014. Режим доступа: <http://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=262211> Дата обращения: 17.09.2023.
5. U.S. EPA (Environmental Protection Agency). Risk Assessment Guidance for Superfund Volume I Human Health Evaluation Manual (Part A). Interim Final // U.S. EPA, Washington, DC,

- EPA/500/1-89/002, 1989. Режим доступа: https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-09/documents/rags_a.pdf Дата обращения: 17.09.2023.
6. U.S. EPA (Environmental Protection Agency). Child-specific exposure factors handbook // National Center for Environmental Assessment. Washington, DC; EPA/600/R-06/096F, 2008. Режим доступа: <http://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=199243> Дата обращения: 17.09.2023.
 7. U.S. EPA (Environmental Protection Agency). Exposure Factors Handbook, 2011 Edition (Final Report) // U.S. EPA, Washington, DC, EPA/600/R-09/052F, 2011. Режим доступа: <http://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=236252> Дата обращения: 17.09.2023.
 8. Exposure Factors Sourcebook for European Populations (with focus on UK data), Brussels, 2001. Режим доступа: <https://www.ecetoc.org/publication/tr-079-exposure-factors-sourcebook-for-european-populations-with-focus-on-uk-data> Дата обращения: 17.09.2023.
 9. Australian Department of Health. Australian Exposure Factor Guidance. Guidelines for Assessing Human Health Risks from Environmental Hazards. Australia, 2012. Режим доступа: <http://www.eh.org.au/documents/item/915> Дата обращения: 17.09.2023.
 10. Рахманин Ю.А., Шашина, Т.А., Унгуриян Т.Н., и др. Характеристика количественных значений региональных факторов экспозиции на исследуемых территориях // Гигиена и санитария. 2012. Т. 91. № 6. С. 30–33. EDN: PWKTIP
 11. Водянова М.А., Крятов И.А., Донерьян Л.Г., и др. Эколого-гигиеническая оценка качества почв урбанизированных территорий // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 10. С. 913–916. EDN: XDMUSN doi: 10.18821/0016-9900-2016-95-10-913-916
 12. Колнет И.В., Студеникина Е.М. Организация мониторинга уровня загрязнения почвы для оценки риска здоровью детей // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2017. № 70. С. 100–105. EDN: ZVLMNH
 13. Hubbard H., Özkaynak H., Glen G., et al. Model-based predictions of soil and dust ingestion rates for U.S. adults using the stochastic human exposure and dose simulation soil and dust model // Sci Total Environ. 2022. Vol. 846. P. 157501. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.157501
 14. Боев В.М., Зеленина Л.В., Кудусова Л.Х., и др. Гигиеническая оценка канцерогенного риска здоровью населения, ассоциированного с загрязнением депонирующих сред тяжелыми металлами // Анализ риска здоровью. 2022. № 1. С. 17–26. EDN: PSSYQM doi: 10.21668/health.risk/2022.1.02
 15. Жарикова Е.А. Тяжелые металлы в городских почвах: оценка содержания и экологического риска // Известия Томского политехнического университета. Инжиниринг георесурсов. 2021. Т. 332, № 1. С. 164–173. EDN: IZRGUI doi: 10.18799/24131830/2021/1/3009
 16. Шур П.З., Кирьянов Д.А., Камалтдинов М.Р., Хасанова А.А. К оценке риска для здоровья населения, обусловленного влиянием климатических факторов в условиях Крайнего Севера // Анализ риска здоровью. 2022. № 3. С. 53–62. EDN: USJNAG doi: 10.21668/health.risk/2022.3.04
 17. Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания / Р 2.1.10.3968-23. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 221 с.
 18. Richardson G.M. Canadian exposure factors handbook: Life expectancy, body dimensions, inhalation, time-activity, and soil ingestion, SK: University of Saskatchewan, Toxicology Centre, 2013. Режим доступа: <http://studylib.net/doc/12086849> Дата обращения: 17.09.2023.
 19. Japanese Exposure Factors Handbook, 2007. Режим доступа: http://unit.aist.go.jp/riss/crm/exposurefactors/english_summary.html Дата обращения: 17.09.2023.

AUTHORS' INFO

*** Aleksey N. Deryabin;**

address: 24 Gaidar Str., 163000 Arkhangelsk, Russia;

ORCID: 0000-0002-1853-8947;

eLibrary SPIN: 3611-0967;

e-mail: deryabin-an@mail.ru

Tatiana N. Unguryanu, MD, Dr. Sci. (Medicine), PhD;

ORCID: 0000-0001-8936-7324;

eLibrary SPIN: 7358-1674;

e-mail: unguryanu_tn@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

*** Дерябин Алексей Николаевич;**

адрес: Россия, 163000, Архангельск, ул. Гайдара, д. 24;

ORCID: 0000-0002-1853-8947;

eLibrary SPIN: 3611-0967;

e-mail: deryabin-an@mail.ru

Унгуряну Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, PhD;

ORCID: 0000-0001-8936-7324;

eLibrary SPIN: 7358-1674;

e-mail: unguryanu_tn@mail.ru

*Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco633894>

Preferred fruit and vegetable consumption and colonic microbiota in young residents of Arkhangelsk

Natalia N. Kukalevskaya¹, Tatyana A. Bazhukova¹, Michael A. Sabanaev¹, Andrej M. Grjibovski^{1–3}

¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

² Northern (Arctic) Federal University n.a. M.V. Lomonosov, Arkhangelsk, Russia;

³ M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The composition of colonic microbiota is influenced by environmental factors, including dietary habits. Several studies on dietary habits and nutrition of Arctic residents have been published, but the information on the associations between fruit and vegetable consumption and gut microbiota is scarce.

AIM: This study aimed to evaluate the impact of preferred fruit and vegetable consumption on colonic microbiota in young residents of Arkhangelsk, using a sample of students and staff from a medical university.

MATERIAL AND METHODS: The study included 90 healthy volunteers (23 men and 67 women) from Northern State Medical University in Arkhangelsk aged 18–45 years with a normal body mass index. Fruit and vegetable consumption was assessed using a questionnaire. Stool samples were collected for molecular genetic analysis of colonic microbiota. Associations between fruit and vegetable consumption and concentrations of 33 microbiota indicators were examined using multivariable median regression, with adjustments made for age, gender, and place of origin.

RESULTS: Vegetables and fruits were consumed daily by 43.33% and 15.56% of respondents, respectively. The most frequently consumed vegetables were tomatoes (77.78%) and cucumbers (80.0%), while only 25.00% consumed potatoes and carrots. Among fruits, apples were consumed most frequently (74.44%), followed by bananas (57.78%) and citrus fruits (41.11%). Significant associations were found between *Methanobrevibacter smithii* and tomatoes ($p=0.008$) and carrots ($p=0.006$), between *Prevotella* spp. and cucumbers ($p=0.032$), *Blautia* spp. and carrots ($p=0.002$) and bananas ($p=0.020$). Additionally, association was found for *Acinetobacter* spp. with tomatoes ($p=0.036$), potatoes ($p=0.028$) and citrus fruits ($p=0.019$), *Bifidobacterium* spp. with potatoes ($p=0.039$) and citrus fruits ($p=0.002$). Direct association was found between *Bacteroides* spp. and cucumbers ($p=0.023$).

CONCLUSION: Our findings on the associations between selected fruits and vegetables and microbial concentrations may contribute to the development of personalized and balanced diet to enrich microbiota biodiversity and improve the quality of life of the residents of the North.

Keywords: microbiota; colon; vegetables; fruits; Arctic.

To cite this article:

Kukalevskaya NN, Bazhukova TA, Sabanaev MA, Grjibovski AM. Preferred fruit and vegetable consumption and colonic microbiota in young residents of Arkhangelsk. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2024;31(4):279–290. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco633894>

Received: 27.06.2024

Accepted: 07.10.2024

Published online: 06.11.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco633894>

Потребление предпочитаемых овощей и фруктов и микробиота толстой кишки у молодых жителей Архангельска

Н.Н. Кукалевская¹, Т.А. Бажукова¹, М.А. Сабанаев¹, А.М. Гржибовский^{1–3}¹ Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия;² Северный (Арктический) федеральный университет им. М.В. Ломоносова, Архангельск, Россия;³ Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Состав микробиоты подвержен воздействиям окружающей среды, в том числе пищевого поведения. Имеется достаточное количество исследований по изучению характера и особенностей питания у жителей Севера, однако информации о влиянии овощей и фруктов на микробиоту северян крайне мало.

Цель. Изучить влияние потребления предпочитаемых овощей и фруктов на микробиоту толстой кишки у молодых жителей Архангельска на примере студентов и сотрудников медицинского вуза.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 90 человек (23 мужчины и 67 женщин) из числа сотрудников и студентов СГМУ. Критерии включения: возраст от 18 до 45 лет, практически здоровые лица, индекс массы тела в пределах нормы, без острых и хронических воспалительных заболеваний на момент исследования. Употребление овощей и фруктов оценивали по данным анкетирования. Материалом для молекулярно-генетического исследования представителей микробиоты толстой кишки являлись фекалии. Оценку связи между употреблением овощей и фруктов и микробиотой проводили с помощью многомерных медианных регрессионных моделей с коррекцией на пол, возраст и регион постоянного проживания для каждого из 33 показателей микробиоты.

Результаты. Ежедневно овощи употребляли 43,33% респондентов, фрукты — 15,56%. Чаще всего участники потребляли томаты (77,78%) и огурцы (80,00%), лишь 25,00% употребляли картофель и морковь. Среди фруктов чаще всего потребляли яблоки (74,44%), далее бананы (57,78%) и цитрусовые (41,11%). Значимые связи обнаружены между *Methanobrevibacter smithii* и томатами ($p=0,008$), а также морковью ($p=0,006$), между *Prevotella* spp. и огурцами ($p=0,032$), между *Blautia* spp. и морковью ($p=0,002$), бананами ($p=0,020$). Концентрация *Acinetobacter* spp. была связана с томатами ($p=0,036$), картофелем ($p=0,028$) и цитрусовыми ($p=0,019$), а *Bifidobacterium* spp. — с картофелем ($p=0,039$) и цитрусовыми ($p=0,002$). Прямая связь выявлена между *Bacteroides* spp. и огурцами ($p=0,023$).

Заключение. Выявлены значимые связи между употреблением ряда овощей и фруктов и численностью отдельных микроорганизмов. Знания об алиментарных факторах, влияющих на микробиоту, позволяют составлять персонализированный и сбалансированный рацион для обогащения биоразнообразия микробиоты и улучшения качества жизни северян.

Ключевые слова: микробиота; толстая кишка; овощи; фрукты; Арктика.

Как цитировать:

Кукалевская Н.Н., Бажукова Т.А., Сабанаев М.А., Гржибовский А.М. Потребление предпочитаемых овощей и фруктов и микробиота толстой кишки у молодых жителей Архангельска // Экология человека. 2024. Т. 31, № 4. С. 279–290. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco633894>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco633894>

年轻阿尔汉格尔斯克居民偏好蔬菜水果的摄入与结肠微生物群的关系

Natalia N. Kukalevskaya¹, Tatyana A. Bazhukova¹, Michael A. Sabanaev¹, Andrej M. Grjibovski¹⁻³¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;² Northern (Arctic) Federal University n.a. M.V. Lomonosov, Arkhangelsk, Russia;³ M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

摘要

背景。微生物群的组成受多种环境因素的影响，其中饮食行为是关键因素之一。尽管北方居民饮食特点的研究已有较多文献支持，但有关蔬菜和水果摄入对北方居民微生物群影响的研究仍极其有限。

研究目的。分析阿尔汉格尔斯克年轻居民（以医科大学的学生和工作人员为例）对蔬菜和水果的偏好及其与结肠微生物群组成之间的关系。

材料与方法。研究纳入90名参与者（23名男性和67名女性），均为北方国立医科大学的学生或工作人员。入选标准包括：18至45岁之间、身体健康、体重指数正常，以及在研究期间无急性或慢性炎症性疾病。通过问卷调查评估蔬菜和水果的摄入情况，并通过粪便样本进行结肠微生物群的分子遗传学分析。利用多变量中位数回归模型评估33种微生物群指标与蔬菜和水果摄入的关系，调整因素包括性别、年龄和常住地区。

结果。每日食用蔬菜的参与者占43.33%，每日食用水果的参与者占15.56%。最常食用的蔬菜是番茄（77.78%）和黄瓜（80.00%），土豆和胡萝卜的摄入率相对较低（25.00%）。最常见的水果包括苹果（74.44%）、香蕉（57.78%）和柑橘类水果（41.11%）。显著关联如下：Methanobrevibacter smithii 与番茄（ $p=0.008$ ）和胡萝卜（ $p=0.006$ ）显著相关；Prevotella spp. 与黄瓜（ $p=0.032$ ）显著相关；Blautia spp. 与胡萝卜（ $p=0.002$ ）和香蕉（ $p=0.020$ ）显著相关；Acinetobacter spp. 与番茄（ $p=0.036$ ）、土豆（ $p=0.028$ ）和柑橘类水果（ $p=0.019$ ）显著相关；Bifidobacterium spp. 与土豆（ $p=0.039$ ）和柑橘类水果（ $p=0.002$ ）显著相关；Bacteroides spp. 与黄瓜（ $p=0.023$ ）显著相关。

结论。研究表明，特定蔬菜和水果的摄入显著影响某些微生物的数量和分布。更深入地研究饮食因素对微生物群的影响，有助于为北方居民制定个性化饮食方案，从而改善微生物群的多样性与整体生活质量。

关键词：微生物群；结肠；蔬菜；水果；北极地区。

引用本文：

Kukalevskaya NN, Bazhukova TA, Sabanaev MA, Grjibovski AM. 年轻阿尔汉格尔斯克居民偏好蔬菜水果的摄入与结肠微生物群的关系. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2024;31(4):279–290. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco633894>

收到: 27.06.2024

接受: 07.10.2024

发布日期: 06.11.2024

BACKGROUND

Colonic microbiota is the most abundant microbial community in the human body. It consists of over 700 genera and 2500 species of microorganisms [1]. Its composition is host-specific and evolves throughout life subject to both endogenous and exogenous influences. This evolutionarily developed system with balanced microbial ecology exists in dynamic equilibrium with symbiotic microflora creating microbial associations that occupy a certain ecological niche [2].

Taxonomic variations in the gut microbiome, including microbial types and biodiversity, facilitate the evaluation of the overall microbial population in a host's gastrointestinal (GI) tract in relation to its food requirements at various life stages. However, as most studies suggest, the finer-level composition of genera and species remains understudied in the average healthy population. This complicates the assessment of how exogenous and endogenous factors, including diet, influence the microbiome [3].

Socioeconomic factors, including the residence, family income, share of food expenditures, family composition, and education, are the most important factors influencing food patterns and diet [4]. In recent years, there has been a trend in Russia toward decreased consumption of milk and dairy products, fish and seafood, meat and meat products, eggs, fruit, and vegetables [5]. A study of 38 participants showed significant nutritional deficiencies in children, including decreased consumption of fresh fruit and vegetables and increased consumption of pastry [6]. The World Health Organization recommends consuming at least 400 g of fruit and vegetables daily to prevent chronic diseases of the circulatory system, neoplasms, diabetes, and obesity [7]. Fruit and vegetables are rich in important nutrients, such as vitamins, minerals, dietary fiber, and phytochemicals. The consumption of these substances contributes to cardiovascular health. Increased amount of fruit and vegetables in one's diet may help reduce blood pressure [8]. Plant foods are a source of dietary fiber that promotes earlier satiety and a longer feeling of fullness, while reducing food intake. This prevents excessive weight gain and severe obesity accompanied by various clinical complications [9].

The parameters and biodiversity of the microbiota are defined by environmental factors. Therefore, it is important to study these factors in individuals living in different climatic and geographical regions. Human activity in the North is associated with unfavorable factors, such as low temperatures, sudden changes in atmospheric pressure, unstable magnetosphere, and irregular photoperiods. Adapting to these conditions leads to significant morphofunctional stress. In harsh climates, health preservation is only possible with adequate and balanced diet. However, today, the indigenous and immigrant populations of the North have mostly carbohydrate and fat food patterns with less vitamins, minerals, dietary fiber, and other essential nutrients [10]. The inhabitants of Russia's Arctic zone have a high carbohydrate load with their

sugar intake exceeding the recommended level by 44% [11]. However, despite the numerous studies of food patterns and peculiarities of the population's diet in the North, peer-reviewed scientific data does not provide data on the relationship between diet and microbiota biodiversity.

The **study aims** to examine how mostly fruit- and vegetable-based diet affects the colonic microbiota of young Arkhangelsk residents with a focus on students and employees of the medical university.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted from March 2023 to February 2024. The sample included 90 students and employees of Northern State Medical University in Arkhangelsk. Due to its natural conditions and climate, Arkhangelsk is considered part of the Far North and the Arctic zone of the Russian Federation.

Inclusion criteria are age (18 and up to 45); body mass index (BMI) within normal limits; no acute and chronic inflammatory diseases, autoimmune diseases, allergies, endocrine disorders, and malignant neoplasms.

Exclusion criteria include use of antibacterial drugs or probiotics within three months prior to the collection of specimens; no voluntary informed consent and participant questionnaire.

The specimens used for the study were feces. The colonic microbiota was studied using the molecular genetic method of real-time polymerase chain reaction (PCR). Desoxy-nucleic acid (DNA) was extracted from the feces using a reagent kit (DNA-Sorb-B, AmpliSens, Russia) as directed. Samples of purified DNA were stored frozen at -20°C for one month. Real-time PCR was performed using the Cololator-16 Premium (AlfaLab, Russia) reagent kit. This kit analyzes 33 parameters (total bacterial mass, *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli*, *Bacteroides* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, the ratio of *Bacteroides* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Akkermansia muciniphila*, *Enterococcus* spp., *Escherichia coli* enteropathogenic, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida* spp., *Staphylococcus aureus*, *Clostridioides difficile*, *Clostridium perfringens*, *Proteus vulgaris/mirabilis*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Blautia* spp., *Acinetobacter* spp., *Agathobacter rectalis*, *Streptococcus* spp., *Roseburia inulinivorans*, *Prevotella* spp., *Methanobrevibacter smithii*, *Methanosphaera stadtmanae*, and *Ruminococcus* spp.). The number of microorganisms was expressed as decimal logarithms of colony-forming units per gram (lg CFU/g).

The participants filled a questionnaire developed by the Department of Clinical Biochemistry, Microbiology, and Testing of Northern State Medical University. The questionnaire was based on nutritional factors that may influence the biodiversity of colonic microbiota, according to foreign

and Russian data. The personal section of the questionnaire included gender, age, weight, and height. These data were used to calculate BMI and exclude participants with abnormal BMI values. The respondents were further asked about chronic diseases or the use of antibiotics or probiotics. If antibiotics were used, the participants were prompted to specify the antibiotic class. In this case, the use of any antibiotics was an exclusion criterion. The next section included dietary habits, including the consumption of fruit, vegetables, dairy products, meat, seafood, tea, coffee, and alcohol. This article focused on the influence of plant foods, particularly fruits and vegetables, on the colonic microbiota. It was assumed that the respondents answered based on their taste preferences and dietary habits when they resided in Arkhangelsk, excluding the summer break.

The respondents were asked how often they consumed fruits and vegetables. The frequency was documented as daily; one or two times a week; three or four times a week; five or six times a week; several times a month, or not at all. They were also asked about their preferred types of fruit and vegetables. Based on the provided data, four types of vegetables (cucumbers, tomatoes, carrots, and potatoes) and three types of fruit (bananas, apples, and citrus fruits) were selected. The development of greenhouse vegetable growing and fruit imports from southern countries allow to purchase these products all year, regardless of the season.

The sample was not divided into groups as this would have reduced its statistical power.

The relationship between the consumption of each type of vegetables and fruit and each microorganism was studied using multivariate median regression models. These models included the main factor as well as the participant's sex, age, and residence (local or non-local). The regression coefficients, both crude and adjusted, were calculated. The results were presented as adjusted coefficients and standard errors. The data were analyzed using Stata 18 (Stata Corp., TX, USA)

software. The median regression method was chosen due to the significant asymmetry observed in the concentrations of the studied microorganisms. As the regression analysis was performed on log-transformed data, a coefficient of 1 indicates a one-order-of-magnitude change in microorganism concentration when the predictor value increases by 1.

The study was conducted in accordance with the World Medical Association's Declaration of Helsinki of 1964 and its subsequent revisions. All participants provided a voluntary written informed consent. The study was approved by the Ethics Committee of Northern State Medical University (Arkhangelsk), Ministry of Health of the Russian Federation (Minutes No. 07/09-22, September 28, 2022).

RESULTS

The study examined 67 women and 23 men who were students or employees of Northern State Medical University. The mean age of the participants was 21.5.

Fig. 1 shows the frequency of fruit and vegetable consumption. Fruit and vegetables were consumed daily by 15.56% and 43.33% of respondents, respectively. One participant (1.11%) reported not consuming any fruits. Vegetables included tomatoes, cucumbers, carrots, and potatoes; fruits included bananas, citrus fruits, and apples. Fig. 2 shows the frequency of consumption of preferred types of vegetables and fruit. More than 77% respondents reported consuming tomatoes and cucumbers, while approximately 25% reported consuming carrots and potatoes. The most frequently consumed fruit was apples (74.44%) followed by bananas (57.78%) and citrus fruits (41.11%).

The relationships of colonic microbiota and consumption of vegetables (see Table 1) and fruit (see Table 2) were evaluated. Regression models were built for 14 microbiota members. The remaining microorganisms showed insufficient variability for modeling.

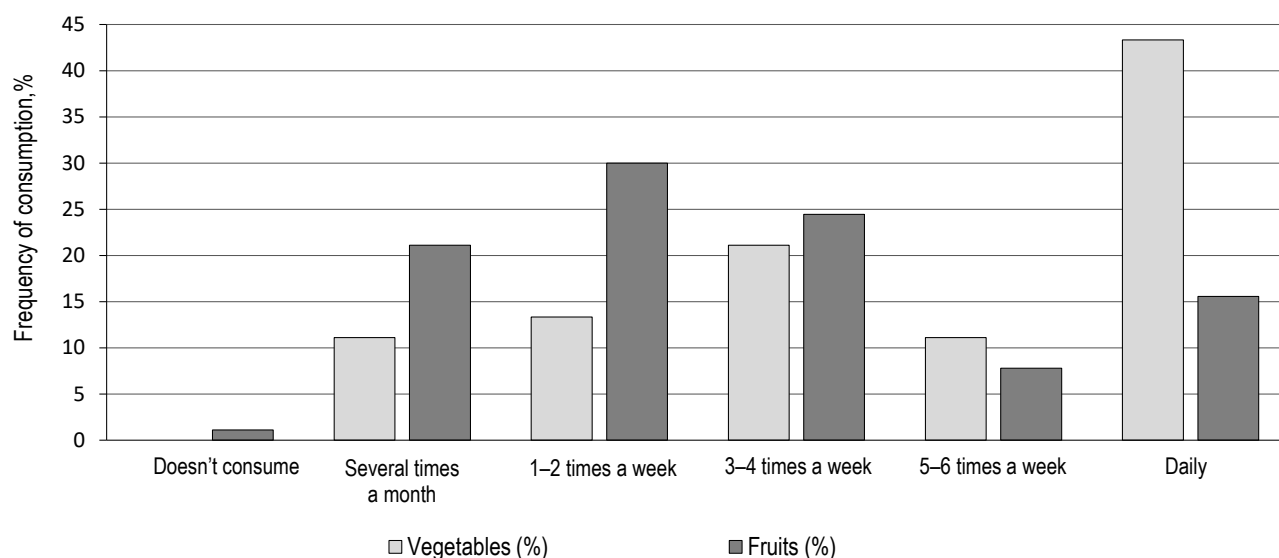


Fig. 1. Frequency of fruits and vegetables consumption in the study sample.

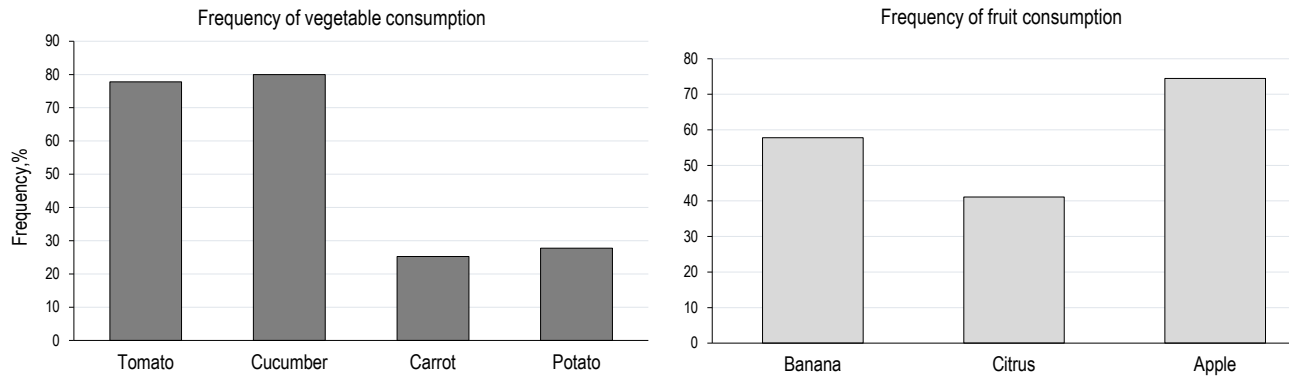


Fig. 2. Frequency of preferred fruits and vegetables consumption in the study sample.

Significant relationships were found when evaluating the relationship between vegetable consumption (see Table 1) and gut microflora members. These relationships included *Acinetobacter* spp. and tomato and potato consumption ($p=0.036$ and $p=0.028$, respectively); *Bacteroides* spp. and cucumber consumption ($p=0.023$); *Bifidobacterium* spp. and potato consumption ($p=0.039$), and *Faecalibacterium prausnitzii* and cucumber consumption ($p=0.005$). The regression coefficients were > 1 for *Methanobrevibacter smithii* and tomatoes ($p=0.008$) and carrots ($p=0.006$), *Prevotella* spp. and cucumbers ($p=0.0032$), and *Blautia* spp. and carrots ($p=0.002$).

When evaluating the relationship of fruit consumption and colonic microbiota (see Table 2), significant results were obtained in three cases. The first was citrus fruits and

Acinetobacter spp. ($p=0.019$) followed by *Bifidobacterium* spp. ($p=0.002$). However, the most significant relationship was found between *Blautia* spp. and banana consumption ($p = 0.020$).

DISCUSSION

The study supports the hypothesis that fruit and vegetables influence the composition of the colonic microbiota. Notably, medical university students and staff consumed insufficient amount of fruit and vegetables. The survey showed that, despite the low frequency of fruit and vegetable consumption, dietary habits significantly influenced the number of individual colonic microbiota members.

Table 1. Regression coefficients and their standard errors for assessing the relationship between preferred vegetable consumption and the abundance of gut microbiota (lg CFU/g)

Genus/species of gut microbiota	Regression coefficients and their standard errors			
	Tomatoes	Cucumbers	Carrots	Potatoes
<i>Acinetobacter</i> spp.	0.18 (0.08)*	0.18 (0.09)	—	−0.18 (0.08)*
<i>Agathobacter rectalis</i>	−0.05 (0.37)	−0.36 (0.40)	0.08 (0.36)	0.03 (0.32)
<i>Akkermansia muciniphila</i>	0.00 (0.80)	1.63 (2.76)	0.00 (2.69)	−3.00 (2.49)
<i>Bacteroides</i> spp.	−0.18 (0.26)	0.65 (0.28)*	0.07 (0.25)	0.07 (0.24)
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	−0.17 (1.01)	0.47 (0.88)	−0.10 (0.89)	−0.68 (0.83)
<i>Bifidobacterium</i> spp.	0.46 (0.38)	0.13 (0.37)	0.16 (0.33)	0.65 (0.31)*
<i>Blautia</i> spp.	−0.52 (2.23)	−0.52 (2.31)	6.85 (2.12)*	0.21 (2.08)
<i>Escherichia coli</i>	0.12 (0.44)	0.14 (0.45)	0.52 (0.42)	0.11 (0.39)
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	0.00 (0.23)	0.55 (0.19)*	−0.08 (0.21)	−0.18 (0.23)
<i>Methanobrevibacter smithii</i>	5.63 (2.06)*	1.10 (2.12)	−5.54 (1.97)*	−0.52 (1.88)
<i>Prevotella</i> spp.	0.89 (0.96)	−2.00 (0.92)*	−0.56 (0.97)	0.14 (0.89)
<i>Roseburia inulinivorans</i>	0.15 (0.34)	0.01 (0.37)	−0.07 (0.32)	−0.10 (0.31)
<i>Ruminococcus</i> spp.	−1.00 (1.71)	0.00 (2.20)	0.00 (2.04)	0.57 (1.97)
<i>Streptococcus</i> spp.	0.04 (0.44)	0.78 (0.47)	0.25 (0.46)	0.23 (0.42)

* The significance value is $p < 0.05$.

Table 2. Regression coefficients and their standard errors for assessing the relationship between preferred fruit consumption and the abundance of gut microbiota (lg CFU/g)

Genus/species of gut microbiota	Regression coefficients and their standard errors		
	Bananas	Citrus fruits	Apples
<i>Acinetobacter</i> spp.	0.00 (1.00)	0.15 (0.06)*	0.00 (1.00)
<i>Agathobacter rectalis</i>	−0.12 (0.34)	0.09 (0.31)	−0.60 (0.32)
<i>Akkermansia muciniphila</i>	0.00 (1.00)	−0.21 (2.34)	−3.09 (2.74)
<i>Bacteroides</i> spp.	−0.13 (0.91)	−0.17 (0.77)	0.34 (0.88)
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	−0.12 (0.24)	0.05 (0.22)	0.15 (0.25)
<i>Bifidobacterium</i> spp.	−0.17 (0.33)	−0.70 (0.22)*	−0.59 (0.32)
<i>Blautia</i> spp.	4.77 (2.01)*	0.00 (1.00)	0.00 (1.00)
<i>Escherichia coli</i>	−0.14 (0.36)	−0.44 (0.35)	−0.30 (0.44)
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	−0.15 (0.18)	−0.22 (0.16)	0.00 (1.00)
<i>Methanobrevibacter smithii</i>	−0.24 (1.81)	0.10 (1.70)	−0.97 (2.04)
<i>Prevotella</i> spp.	−0.23 (0.84)	−1.30 (0.87)	−0.79 (1.04)
<i>Roseburia inulinivorans</i>	0.05 (0.30)	0.15 (0.29)	−0.36 (0.38)
<i>Ruminococcus</i> spp.	−0.30 (1.90)	−0.49 (1.81)	0.48 (2.07)
<i>Streptococcus</i> spp.	−0.13 (0.44)	−0.30 (0.35)	0.02 (0.81)

* The significance value is $p < 0.05$.

The study focused on the four all-season vegetables that are most common for the diet of northern residents, i.e. tomatoes, cucumbers, carrots, and potatoes. Thanks to greenhouse growing and international trade, the domestic market offers fresh fruit and vegetables all year, ensuring that the population's food requirements are met during the off-season [12]. According to publications, consuming 150 mg of tomato extract twice daily for four weeks leads to significant changes in colonic microbiota. This is evidenced by study, which showed a decreased number of *Bacteroides* spp. and *Ruminococcus* spp. [13]double-blind, placebo-controlled cross-over study in overweight and obese adults», «title-short»: «A water-soluble tomato extract rich in secondary plant metabolites lowers trimethylamine-n-oxide and modulates gut microbiota», «volume»: «153», «author»: [{«family»: «Rehman», «given»: «Ateequr», {«family»: «Tyree», «given»: «Susan M.», {«family»: «Fehlbaum», «given»: «Sophie», {«family»: «DunnGalvin», «given»: «Gillian», {«family»: «Panagos», «given»: «Charalampos G.», {«family»: «Guy», «given»: «Bertrand», {«family»: «Patel», «given»: «Shriram», {«family»: «Dinan», «given»: «Timothy G.», {«family»: «Duttaroy», «given»: «Asim K.», {«family»: «Duss», «given»: «Ruedi», {«family»: «Steinert», «given»: «Robert E.»}], «issued»: «date-parts»: [[«2023», 1]]}], «schema»: «https://github.com/citation-style-language/schema/raw/master/csl-citation.json». Moreover, the study shows that the amount of *Methanobrevibacter smithii* significantly increased when tomatoes were consumed; carrots had the opposite effect. This confirms that this microorganism

is present in vegetables [14]. The data on this methanobacterium is limited and now its properties and capacity are being studied. Thus, our findings will help evaluate the influence of vegetables that can modify the abundance of these methanobacteria.

For vegetables, cucumbers is the most common product in the Mediterranean diet. This diet reduces plasma cholesterol level and increases the number of *Faecalibacterium prausnitzii* [15]. In addition, daily consumption of pickled cucumbers increases the number of *Bacteroides* [16]according to the World Health Organization (WHO). Cucumbers also have abundant microbiome, including *Prevotella*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Dialister*, and *Faecalibacterium*. These bacteria play an important role in the human colonic microbiota, demonstrating the health benefits of cucumbers as a food product [17]. Our finding of a negative relationship between cucumber consumption and *Prevotella* spp. raises the question of factors preventing gut colonization by certain microbiota members due to the consumption of foods with antagonistic effects.

For root crops, carrots had significant relationship with microbiota. Rhamnogalacturonan-I, a cell wall component isolated from carrots, had prebiotic properties by affecting the growth of butyrate-producing bacteria such as *Blautia faecis*, *Blautia obeum*, and *Blautia massiliensis* [18] which are not only linked to health and disease but also determine the outcome of nutritional interventions. In line with the growing interest for developing targeted gut microbiota modulators, the selectivity of a carrot-derived rhamnogalacturonan I (cRG-I).

The evaluation of the relationship between potato consumption and microorganisms identified insignificant deviations of median; the number of microorganisms changed by less than one order of magnitude. The main substrates available to bifidobacteria are oligosaccharides, non-starch plant cell wall polysaccharides, hemicellulose, pectins as components of dietary fiber, and a starch fraction resistant to enzymatic hydrolysis in the upper GI tract. Starch resistant to amylase has been recognized as an effective fermentation substrate for colonic microbiota. *Bifidobacterium* use indigestible polysaccharides, including resistant starch, as sources of carbon and energy for metabolism [19].

To evaluate fruit popularity, three most frequently purchased all-season fruits were selected, including apples, bananas, and citrus fruits (oranges, lemons, and tangerines). Fruit, including oranges and lemons, are imported from Turkey and Egypt [20]. Due to limited sampling power, less common products could not be considered.

Fruit is another common source of plant fiber. There is evidence that fruit plays an important role in promoting intestinal peristalsis [21]. Some plant compounds found in fruit, vegetables, and herbs are polyphenols, including flavonoids, lignans, isoflavones, and stilbenes. Their low molecular mass allows for rapid diffusion through enterocyte membranes [22]. It is widely accepted that polyphenols in plant-rich diets have prebiotic properties that promote the growth of beneficial bacteria, including *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*. These polyphenols may also have antimicrobial properties against various bacterial pathogens and anti-inflammatory properties [23]. The relationship between bananas and *Blautia* may be explained by the presence of inulin, a polysaccharide and D-fructose polymer that increases the number of *Blautia* spp. [24]SCFA.

Citrus fruits are associated with changes in bacterial abundance in the residents of the Northern region. Citrus albedo, i.e. loose white layer under the peel, acts as a water reservoir for juices, seeds, and leaves during drought. Previous studies have examined the hypolipidemic effects and bifidogenic potential of dietary fiber prepared from the albedo of Japanese mandarin orange [25]. However, this study showed a slight decrease (less than one order of magnitude) in the number of bifidobacteria in individuals who preferred citrus fruits, possibly due to consuming pulp without the albedo. Clinical studies evaluating the influence of different fiber types on the microbiota have reported an increased number of *Bifidobacterium* spp. with the dietary intake of several fibers, including galactooligosaccharides, inulin-type fructans, xylooligosaccharides, and arabinoxylan-oligosaccharides [26]nondigestible oligosaccharides (NDOs. Like onions and pumpkin, citrus fruits contain high amounts of vitamin C. It has been observed that onions and pumpkin increase *Acinetobacter* abundance by four and two times, respectively [27]and diet is closely related to the high prevalence of BC. The microbiome directly reflects eating habits. In this study, a diagnostic algorithm was developed

by analyzing the microbiome patterns of BC. Blood samples were collected from 96 patients with BC and 192 healthy controls. Bacterial extracellular vesicles (EVs).

This study found no significant relationships between apples and colonic microbiota; though the available data indicate this fruit's influence on microbiota biodiversity. For example, a complex pectin found in apples may be digested by *Bacteroides thetaiotaomicron* [28]. The lack of significant relationships may be due to the fact that the respondents consumed apples without the peel, which contains four times more polyphenols. Nevertheless, the level of phenolic compounds differs significantly in different apple varieties (respondents have not been asked about their preferred apple variety). Assuming that the respondents consumed apples with the peel, the stability, release, and bioavailability of polyphenols would be influenced by certain exogenous and endogenous factors. These factors include interactions with other food components (e.g. glycosylation and esterification by dietary fiber); absorption kinetics of the GI tract, and modification of polyphenols in the liver [29]bioactivities (antioxidant activity, α -amylase, and α -glucosidase inhibition. Several compounds may affect the gut. Apples are treated with biphenyls to extend their shelf life. These compounds may disrupt intestinal integrity by affecting tight junction proteins (zonulin and occludin) and increasing epithelial permeability and, apparently, the translocation of colonic microbiota [30].

CONCLUSION

This study presents survey of the frequency of fruit and vegetable consumption by the respondents and their preferences in relation to these foods. Other components of the diet, including meat, dairy products, and beverages, could also have affected the number of the studied microorganisms. This study is based on survey rather than clinical study of the influence of particular foods on humans or animals. Our exploratory, hypothesis-generating study aims to help scientists focus on fruit, vegetables, and microbiota that have significant relationships and are important for human health. In addition, data indicating that young people in Arkhangelsk consume insufficient amount of fruit and vegetables highlight the importance of raising awareness about the role of plant foods in preserving a healthy GI tract and preventing conditions associated with decreased microbiota biodiversity.

The study showed that *Acinetobacter* spp., as well as *Methanobrevibacter smithii*, *Blautia* spp., and *Prevotella* spp., were associated with fruit and vegetable consumption. Thus, the results from a study conducted in an Arctic city in Russia were similar to the studies conducted in other regions. The authors have formulated new hypotheses about the potential influence of several products on the number of colonic microbiota members that require further study. Data on nutritional factors will allow to adjust the diet of residents of Northern regions and improve the gut biodiversity. This

approach is expected to ensure colonization resistance, immune function, and metabolic activity of the microbiota in the studied biotope.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. T.A. Bazhukova — concept and design of the study; N.N. Kukalevskaya, M.A. Sabanaev — data collection and interpretation; A.M. Grijbovski, N.N. Kukalevskaya — data analysis and interpretation of the results; N.N. Kukalevskaya, T.A. Bazhukova, A.M. Grijbovski — writing the first draft; all authors — editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work).

Funding source. The work was carried out within the framework of the project "Development of an optimal method of probiotic biocorrection for residents of the Arctic zone" of SSMU (Arkhangelsk).

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Patients' consent. Written consent was obtained from all study participants in accordance with the study protocol approved by the local ethic committee (No. 07/09-22 от 28.09.2022).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Т.А. Бажукова — концепция и дизайн исследования; Н.Н. Кукалевская, М.А. Сабанаев — сбор и интерпретация данных; А.М. Гржибовский, Н.Н. Кукалевская — статистическая обработка данных и интерпретация; Н.Н. Кукалевская, Т.А. Бажукова, А.М. Гржибовский — написание текста; все авторы — редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей 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).

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках проекта «Разработка оптимального способа пробиотической биокоррекции для жителей Арктической зоны» СГМУ (Архангельск).

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

Информированное согласие на участие в исследовании. Все участники до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия, утверждённую в составе протокола исследования этическим комитетом СГМУ (протокол № 07/09-22 от 28.09.2022 г.).

REFERENCES

1. Yudina YuV, Korsunsky AA, Aminova AI, et al. Gut microbiota as a separate body system. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2019;8(4–5):3643. EDN: VXOAU doi: 10.17116/dokgastro2019804-05136
2. Oganezova IA, Medvedeva OI. Changes in intestinal microbiota as a cause and potential therapeutic target in constipation syndrome. *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(5):302–307. EDN: LJULBI doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-302-307
3. Sheveleva SA, Kuvaeva IB, Efimochkina NR, et al. Gut microbiome: from the reference of the norm to pathology. *Problems of Nutrition*. 2020;89(4):35–51. EDN: SAVQCC doi: 10.24411/0042-8833-2020-10040
4. Baturin AK, Martinchik AN, Kambarov AO. The transit of Russian nation nutrition at the turn of the 20th and 21st centuries. *Problems of Nutrition*. 2020;89(4):60–70. EDN: BNBDXG doi: 10.24411/0042-8833-2020-10042
5. Shepeleva OA, Novikova YuA, Degteva GN. Food safety in arctic and subarctic territories of the Russian European North. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2019;26(10):24–32. EDN: LSOWBM doi: 10.33396/1728-0869-2019-10-24-32
6. Baturin AK, Keshabyants EE, Safronova AM, Netrebenko OK. Nutrition programming: nutrition for children over one year old. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2013;92(2):92–99. (In Russ.) EDN: QIKKCD
7. WHO. Healthy diet. [cited 2024 Jun 25]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>
8. Stefler D, Pikhart H, Kubinova R, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality in Eastern Europe: Longitudinal results from the health, alcohol and psychosocial factors in Eastern Europe study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(5):493–501. doi: 10.1177/2047487315582320
9. Efimtseva EA, Chelpanova TI. Dietary fiber as modulators of gastrointestinal hormonal peptide secretion. *Problems of Nutrition*. 2021;90(4):20–35. EDN: BOJJPR doi: 10.33029/0042-8833-2021-90-4-20-35
10. Nikiforova NA, Karapetyan TA, Dorshakova NV. Feeding habits of the northerners (literature review). *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2018;25(11):20–22. EDN: YNWBUL doi: 10.33396/1728-0869-2018-11-20-22
11. Istomin AV, Fedina IN, Shkurikhina SV, Kutakova NS. Food and the North: hygienic problems of the Arctic zone of Russia (the Review of the literature). *Hygiene and Sanitation, Russian Journal*. 2018;97(6):557–563. EDN: XVLSPZ doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-6-557-563
12. Skulskaya, LV, Shirokova TK. Problems and prospects of vegetable growing of the closed soil. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2020;(39-3):35–39. EDN: BRFNES
13. Rehman A, Tyree SM, Fehlbaum S, et al. A water-soluble tomato extract rich in secondary plant metabolites lowers trimethylamine-n-oxide and modulates gut microbiota: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study in overweight and obese adults. *J Nutr*. 2023;153(1):96–105. doi: 10.1016/j.tjnut.2022.11.009
14. Brusa T, Ferrari F, Canzi E. Methanogenic bacteria: presence in foodstuffs. *J Basic Microbiol*. 1998;38(2):79–84.
15. Meslier V, Laiola M, Roager HM, et al. Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma

- cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake. *Gut*. 2020;69(7):1258–1268. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320438
16. Jagielski P, Boleslawska I, Wybrańska I, et al. Effects of a diet containing sources of prebiotics and probiotics and modification of the gut microbiota on the reduction of body fat. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(2):1348. doi: 10.3390/ijerph20021348
 17. Navya B, Babu S. Comparative metataxonomic analyses of seeds and leaves of traditional varieties and hybrids of cucumber (*Cucumis sativus* L.) reveals distinct and core microbiome. *Heliyon*. 2023;9(9):e20216. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e20216
 18. Van den Abbeele P, Deyaert S, Albers R, et al. Carrot RG-I reduces interindividual differences between 24 adults through consistent effects on gut microbiota composition and function *Ex Vivo*. *Nutrients*. 2023;15(9):2090. doi: 10.3390/nu15092090
 19. Gabdukaeva LZ, Nikitina EV, Reshetnik OA. Resistant starches as a functional ingredient in food production. *Bulletin of the Kazan Technological University*. 2014;17(23):253–255. (In Russ.) EDN: TCCWQX
 20. Storozhev YaV. Current status and trends of import of AIC products to India. *Moscow Economic Journal*. 2023;8(3):187–201. EDN: TKKCCF doi: 10.55186/2413046X_2023_8_3_120
 21. Katsirma Z, Dimidi E, Rodriguez-Mateos A, Whelan K. Fruits and their impact on the gut microbiota, gut motility and constipation. *Food Funct*. 2021;12(19):8850–8866. doi: 10.1039/d1fo01125a
 22. Alonso-Salces RM, Korta E, Barranco A, et al. Pressurized liquid extraction for the determination of polyphenols in apple. *J Chromatogr A*. 2001;933(1-2):37–43. doi: 10.1016/S0021-9673(01)01212-2
 23. Puértolas-Balint F, Schroeder BO. Does an apple a day also keep the microbes away? The interplay between diet, microbiota, and host defense peptides at the intestinal mucosal barrier. *Front Immunol*. 2020;11:1164. doi: 10.3389/fimmu.2020.01164
 24. Hall DA, Voigt RM, Cantu-Jungles TM, et al. An open label, non-randomized study assessing a prebiotic fiber intervention in a small cohort of Parkinson's disease participants. *Nat Commun*. 2023;14(1):926. doi: 10.1038/s41467-023-36497-x
 25. Iwata E, Hotta H, Goto M. Hypolipidemic and bifidogenic potentials in the dietary fiber prepared from Mikan (Japanese mandarin orange: *Citrus unshiu*) albedo. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2012;58(3):175–180. doi: 10.3177/jnsv.58.175
 26. Swanson KS, de Vos WM, Martens EC, et al. Effect of fructans, prebiotics and fibres on the human gut microbiome assessed by 16S rRNA-based approaches: a review. *Benef Microbes*. 2020;11(2):101–129. doi: 10.3920/BM2019.0082
 27. An J, Yang J, Kwon H, et al. Prediction of breast cancer using blood microbiome and identification of foods for breast cancer prevention. *Sci Rep*. 2023;13(1):5110. doi: 10.1038/s41598-023-32227-x
 28. Ndeh D, Rogowski A, Cartmell A, et al. Complex pectin metabolism by gut bacteria reveals novel catalytic functions [published correction appears in *Nature*. 2017 Aug 31;548(7669):612. doi: 10.1038/nature23659]. *Nature*. 2017;544(7648):65–70. doi: 10.1038/nature21725
 29. Zahid HF, Ali A, Ranadheera CS, et al. Identification of phenolics profile in freeze-dried apple peel and their bioactivities during *in vitro* digestion and colonic fermentation. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1514. doi: 10.3390/ijms24021514
 30. Choi YJ, Seelbach MJ, Pu H, et al. Polychlorinated biphenyls disrupt intestinal integrity via NADPH oxidase-induced alterations of tight junction protein expression. *Environ Health Perspect*. 2010;118(7):976–981. doi: 10.1289/ehp.0901751

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Юдина Ю.В., Корсунский А.А., Аминова А.И., и др. Микробиота кишечника как отдельная система организма // Доказательная гастроэнтерология. 2019. Т. 8, № 4–5. С. 36–43. EDN: VXOAU doi: 10.17116/dokgastro2019804-05136
2. Оганезова И.А., Медведева О.И. Изменения кишечной микробиоты как причина и потенциальная терапевтическая мишень при синдроме констипации // РМЖ. Медицинское обозрение. 2020. Т. 4, № 5. С. 302–307. EDN: LJULBI doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-302-307
3. Шевелева С.А., Куваева И.Б., Ефимочкина Н.Р., и др. Микробиом кишечника: от эталона нормы к патологии // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 4. С. 35–51. EDN: SAVQCC doi: 10.24411/0042-8833-2020-10040
4. Батурин А.К., Мартинчик А.Н., Камбаров А.О. Структура питания населения России на рубеже XX и XXI столетий // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 4. С. 60–70. EDN: BNBDXG doi: 10.24411/0042-8833-2020-10042
5. Шепелева О.А., Новикова Ю.А., Дегтева Г.Н. Продовольственная безопасность арктических и приарктических территорий Европейского Севера России // Экология человека. 2019. Т. 26, № 10. С. 24–32. EDN: LSOWBM doi: 10.33396/1728-0869-2019-10-24-32
6. Батурин А.К., Кешабянц Э.Э., Сафронова А.М., Нетребенко О.К. Программирование питания: питание детей старше года // Педиатрия. Журнал. им. Г.С. Сперанского. 2013. Т. 92, № 2. С. 92–99. EDN: QIKKCD
7. ВОЗ: Здоровое питание. [Internet]. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> Дата обращения: 25.06.2024
8. Stefler D., Pikhart H., Kubinova R., et al. Fruit and vegetable consumption and mortality in Eastern Europe: longitudinal results from the health, alcohol and psychosocial factors in Eastern Europe study // *Eur J Prev Cardiol*. 2016. Vol. 23, N 5. P. 493–501. doi: 10.1177/2047487315582320
9. Ефимцева Э.А., Челпанова Т.И. Пищевые волокна как модуляторы секреции гастроинтестинальных гормональных пептидов // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 4. С. 20–35. EDN: BOJJPR doi: 10.33029/0042-8833-2021-90-4-20-35
10. Никифорова Н.А., Карапетян Т.А., Доршакова Н.В. Особенности питания жителей Севера (обзор литературы) // Экология человека. 2018. Т. 25, № 11. С. 20–25. EDN: YNWBUL doi: 10.33396/1728-0869-2018-11-20-22
11. Истомин А.В., Федина И.Н., Шкурихина С.В., Кутакова Н.С. Питание и север: гигиенические проблемы Арктической зоны

- России (обзор литературы) // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97, № 6. С. 557–563. EDN: XVLSPZ
doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-6-557-563
12. Скульская Л.В., Широкова Т.К. Проблемы и перспективы овощеводства закрытого грунта // Norwegian Journal of Development of the International Science. 2020. № 39-3. С. 35–39. EDN: BRFNES
 13. Rehman A., Tyree S.M., Fehlbaum S., et al. A water-soluble tomato extract rich in secondary plant metabolites lowers trimethylamine-n-oxide and modulates gut microbiota: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study in overweight and obese adults // J Nutr. 2023. Vol. 153, N 1. P. 96–105. doi: 10.1016/j.tnut.2022.11.009
 14. Brusa T., Ferrari F., Canzi E. Methanogenic bacteria: presence in foodstuffs // J Basic Microbiol. 1998. Vol. 38, N 2. P. 79–84.
 15. Meslier V., Laiola M., Roager H.M., et al. Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake // Gut. 2020. Vol. 69, N 7. P. 1258–1268. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320438
 16. Jagielski P., Bolesławska I., Wybrańska I., et al. Effects of a diet containing sources of prebiotics and probiotics and modification of the gut microbiota on the reduction of body fat // Int J Environ Res Public Health. 2023. Vol. 20, N 2. P. 1348. doi: 10.3390/ijerph20021348
 17. Navya B., Babu S. Comparative metataxonomic analyses of seeds and leaves of traditional varieties and hybrids of cucumber (*Cucumis sativus* L.) reveals distinct and core microbiome // Heliyon. 2023. Vol. 9, N 9. P. e20216. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e20216
 18. Van den Abbeele P., Deyaert S., Albers R, et al. Carrot RG-I reduces interindividual differences between 24 adults through consistent effects on gut microbiota composition and function *Ex Vivo* // Nutrients. 2023. Vol. 15, N 9. P. 2090. doi: 10.3390/nu15092090
 19. Габдукаева Л.З., Никитина Е.В., Решетник О.А. Резистентные крахмалы как функциональный ингредиент при производстве продуктов питания // Вестник Казанского технологического университета. 2014. Т. 17, № 23. С. 253–255. EDN: TCCWQX
 20. Сторожев Я.В. Современное состояние и тенденции импорта продукции АПК в Индию // Московский экономический журнал. 2023. Т. 8, № 3. С. 187–201. EDN: TKKCCF
doi: 10.55186/2413046X_2023_8_3_120
 21. Katsirma Z., Dimidi E., Rodriguez-Mateos A., Whelan K. Fruits and their impact on the gut microbiota, gut motility and constipation // Food Funct. 2021. Vol. 12, N 19. P. 8850–8866. doi: 10.1039/d1fo01125a
 22. Alonso-Salces R.M., Korta E., Barranco A., et al. Pressurized liquid extraction for the determination of polyphenols in apple // J Chromatogr A. 2001. Vol. 933, N 1-2. P. 37–43. doi: 10.1016/S0021-9673(01)01212-2
 23. Puértolas-Balint F., Schroeder B.O. Does an apple a day also keep the microbes away? The interplay between diet, microbiota, and host defense peptides at the intestinal mucosal barrier // Front Immunol. 2020. Vol. 11. P. 1164. doi: 10.3389/fimmu.2020.01164
 24. Hall D.A., Voigt R.M., Cantu-Jungles T.M., et al. An open label, non-randomized study assessing a prebiotic fiber intervention in a small cohort of Parkinson's disease participants // Nat Commun. 2023. Vol. 14, N 1. P. 926. doi: 10.1038/s41467-023-36497-x
 25. Iwata E., Hotta H., Goto M. Hypolipidemic and bifidogenic potentials in the dietary fiber prepared from Mikan (Japanese mandarin orange: *Citrus unshiu*) albedo // J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2012. Vol. 58, N 3. P. 175–180. doi: 10.3177/jnsv.58.175
 26. Swanson K.S., de Vos W.M., Martens E.C., et al. Effect of fructans, prebiotics and fibres on the human gut microbiome assessed by 16S rRNA-based approaches: a review // Benef Microbes. 2020. Vol. 11, N 2. P. 101–130. doi: 10.3920/BM2019.0082
 27. An J., Yang J., Kwon H., et al. Prediction of breast cancer using blood microbiome and identification of foods for breast cancer prevention // Sci Rep. 2023. Vol. 13, N 1. P. 5110. doi: 10.1038/s41598-023-32227-x
 28. Ndeh D., Rogowski A., Cartmell A., et al. Complex pectin metabolism by gut bacteria reveals novel catalytic functions [published correction appears in Nature. 2017 Aug 31;548(7669):612. doi: 10.1038/nature23659] // Nature. 2017. Vol. 544, N 7648. P. 65–70. doi: 10.1038/nature21725
 29. Zahid H.F., Ali A., Ranadheera CS, et al. Identification of phenolics profile in freeze-dried apple peel and their bioactivities during *in vitro* digestion and colonic fermentation // Int J Mol Sci. 2023. Vol. 24, N 2. P. 1514. doi: 10.3390/ijms24021514
 30. Choi Y.J., Seelbach MJ, Pu H, et al. Polychlorinated biphenyls disrupt intestinal integrity via NADPH oxidase-induced alterations of tight junction protein expression // Environ Health Perspect. 2010. Vol. 118, N 7. P. 976–981. doi: 10.1289/ehp.0901751

AUTHORS' INFO

*** Natalia N. Kukalevskaya;**

address: 51 Troitski ave., 163069 Arkhangelsk, Russia;

ORCID: 0000-0003-3371-1485;

eLibrary SPIN: 1844-4439;

e-mail: n.kukalevskaya@yandex.ru

Tatyana A. Bazhukova, Dr. Sci (Med), Professor;

ORCID: 0000-0002-7890-2341;

eLibrary SPIN: 2220-2151;

e-mail: tbazhukova@yandex.ru,

Michael A. Sabanaev;

ORCID: 0000-0001-5642-3019;

eLibrary SPIN: 8585-3051;

e-mail: mix.sabanaeff@gmail.com

Andrej M. Grjibovski, MD, MPhil, PhD;

ORCID: 0000-0002-5464-0498;

eLibrary SPIN: 5118-0081;

e-mail: a.grjibovski@yandex.ru

ОБ АВТОРАХ

*** Кукалевская Наталья Николаевна;**

адрес: Россия, 163069, Архангельск, пр. Троицкий, д. 51;

ORCID: 0000-0003-3371-1485;

eLibrary SPIN: 1844-4439;

e-mail: n.kukalevskaya@yandex.ru

Бажукова Татьяна Александровна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-7890-2341;

eLibrary SPIN: 2220-2151;

e-mail: tbazhukova@yandex.ru,

Сабанаев Михаил Алексеевич;

ORCID: 0000-0001-5642-3019;

eLibrary SPIN: 8585-3051;

e-mail: mix.sabanaeff@gmail.com

Гржибовский Андрей Мечиславович, PhD;

ORCID: 0000-0002-5464-0498;

eLibrary SPIN: 5118-0081;

e-mail: a.grjibovski@yandex.ru

*Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco630233>

Анализ уровня кортизола и дегидроэпиандростерона-сульфата у мужчин-северян: региональные особенности

И.В. Аверьянова, О.О. Алёшина

Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук, Магадан, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Успешность адаптации организма к экстремальным климатогеографическим условиям определяется состоянием адаптивных механизмов, основу которых составляет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось.

Цель. Выявление региональных особенностей и оценка изменений среднего уровня кортизола и дегидроэпиандростерона-сульфата у мужчин-северян.

Материал и методы. Для поставленной цели в общую выборку были включены 70 мужчин (средний возраст $43,2 \pm 0,8$ года), постоянно проживающих на территории Магаданской области, у которых были оценены сывороточные концентрации кортизола и дегидроэпиандростерона-сульфата в утреннее время, а также уровень саливарного кортизола в утреннее и вечернее время. В работе использовали иммунохроматографический и иммуноферментный анализ.

Результаты. Впервые на территории Магаданской области был изучен уровень кортизола в слюне мужчин-северян в утреннее ($43,1 \pm 2,8$ нг/мл) и вечернее ($9,3 \pm 0,7$ нг/мл) время, результаты которого свидетельствуют о том, что средние величины анализируемых показателей превышают установленные нормативные пределы с одновременным сохранением суточной биоритмологии. Установлены региональные особенности функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, проявляющиеся в высоких средних концентрациях кортизола ($406,7 \pm 12,2$ нмоль/л), подтверждающие факт относительного гиперкортицизма у северян и наблюдаемые на фоне оптимальных концентраций дегидроэпиандростерона-сульфата ($9,96 \pm 0,40$ мкмоль/л), средние величины которых значительно превышали значения, характерные для жителей других регионов страны, при этом характер соотношения вышеуказанных гормонов ($2,38 \pm 0,10$ усл. ед.) свидетельствует о сохранении адаптационных резервов северян.

Заключение. Проведённые исследования позволили сделать заключение о формировании регионально обусловленного (северного) эндокринного профиля организма жителя Севера, что подтверждает общепризнанную роль глюкокортикоидов при гормональном обеспечении процессов адаптации к экстремальным факторам, в том числе климатогеографическим.

Ключевые слова: Север; мужчины среднего возраста; кортизол; ДГЭА-С; региональные особенности.

Как цитировать:

Аверьянова И.В., Алёшина О.О. Анализ уровня кортизола и дегидроэпиандростерона-сульфата у мужчин-северян: региональные особенности // Экология человека. 2024. Т. 31, № 4. С. 291–302. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco630233>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco630233>

Analysis of cortisol and dehydroepiandrosterone-sulfate levels in Northern men: regional specificities

Inessa V. Averyanova, Olga O. Alyoshina

Scientific Research Center “Arktika” Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The effective body adaptation to climate and geographical extreme conditions is determined by the individual adaptive mechanisms based on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

AIM: To identify the region-associated characteristics and assess the fluctuations of the mean levels of dehydroepiandrosterone-sulfate in Northern men.

MATERIAL AND METHODS: To achieve this aim, the overall sample enrolled 70 male residents (mean age: 43.2 ± 0.8 years) of the Magadan Region, in which the morning serum concentrations of cortisol and dehydroepiandrosterone-sulfate and the evening level of salivary cortisol were evaluated. The study was performed using the immunochromatographic assay and the enzyme immunoassay.

RESULTS: For the first time in the Magadan Region, the morning (43.1 ± 2.8 ng/mL) and evening (9.3 ± 0.7 ng/mL) levels of salivary cortisol were studied. The findings evidence that the mean values of the analyzed parameters exceed the established normal limits, while the circadian rhythms remain unchanged. The study has also identified the region-specific functional activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis characterized by high mean concentrations of cortisol (406.7 ± 12.2 nmol/L) that confirm the relative hypercorticism in the Northerners, while dehydroepiandrosterone-sulfate concentrations remain optimal (9.96 ± 0.40 μ mol/L). In the other regions of the country, the mean values of the latter are substantially lower. Meanwhile, the ratio of the above hormones (2.38 ± 0.10 CU) reflects preserved adaptation capabilities of the Northerners.

CONCLUSION: The North residents have a region-specific (northern) endocrine profile confirming the generally accepted role of glucocorticoids in the hormonal support of the body adaptation to extreme factors including the climate and geographic conditions.

Keywords: North; middle-aged men; cortisol; DHEA-S; region-associated characteristics.

To cite this article:

Averyanova IV, Alyoshina OO. Analysis of cortisol and dehydroepiandrosterone-sulfate levels in Northern men: regional specificities. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2024;31(4):291–302. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco630233>

Received: 11.04.2024

Accepted: 13.11.2024

Published online: 04.12.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco630233>

北方男性皮质醇和脱氢表雄酮硫酸 (DHEA-S) 水平的区域特征及其变化规律

Inessa V. Averyanova, Olga O. Alyoshina

Scientific Research Center "Arktika" Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia

摘要

背景。机体对极端气候和地理条件的适应能力取决于适应机制的状态，而适应机制的核心是下丘脑-垂体-肾上腺轴（HPA轴）。该轴通过调节激素的分泌，在应对环境压力中起着至关重要的作用。

研究目的。本研究旨在阐明北方男性皮质醇和脱氢表雄酮硫酸（DHEA-S）平均水平的区域特征及其变化规律，进一步理解这些激素在适应寒冷极端环境中的作用。

材料与方法。本研究纳入了70名长期居住在俄罗斯马加丹州的男性，平均年龄为 43.2 ± 0.8 岁。研究通过免疫层析法和酶联免疫吸附法（ELISA），测定了受试者早晨血清中皮质醇和DHEA-S的浓度，以及早晚唾液中的皮质醇水平。

结果。研究首次对马加丹州北方男性的唾液皮质醇水平进行了测定。结果显示，早晨的皮质醇浓度为 43.1 ± 2.8 ng/ml，晚上为 9.3 ± 0.7 ng/ml。上述指标均高于参考范围，但昼夜节律性得以维持。此外，研究还发现HPA轴的功能活动存在显著的区域特征：血清皮质醇的平均浓度为 406.7 ± 12.2 nmol/L，表明北方居民存在相对高皮质醇症（Hypocortisolism）；DHEA-S浓度为 9.96 ± 0.40 μ mol/L，显著高于其他地区居民，且处于最佳水平；皮质醇与DHEA-S的比值（ 2.38 ± 0.10 ）显示，北方居民的适应储备能力得以维持，可能有助于应对极端气候和环境压力。

结论。本研究表明，北方男性形成了独特的“北方型”内分泌特征，这些特征受到区域性因素的影响。研究进一步确认了糖皮质激素在适应极端环境（包括气候和地理因素）过程中的重要作用，特别是皮质醇和DHEA-S在维持适应性储备中的关键作用。

关键词：北方；中年男性；皮质醇；脱氢表雄酮硫酸（DHEA-S）；区域特征。

引用本文：

Averyanova IV, Alyoshina OO. 北方男性皮质醇和脱氢表雄酮硫酸（DHEA-S）水平的区域特征及其变化规律. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2024;31(4):291–302. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco630233>

收到: 11.04.2024

接受: 13.11.2024

发布日期: 04.12.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Проблема адаптации пришлого населения к условиям Севера ещё далека от своего решения, продолжает быть актуальной и требует дальнейшего изучения. Функциональное состояние эндокринной системы играет важную роль в выживании и продолжительности жизни. С эволюционной точки зрения, эндокринная система отвечает за метаболическую адаптацию вида, координирует и регулирует деятельность практически всех органов и систем организма [1]. Известно, что успешность адаптации организма к экстремальным климатогеографическим условиям определяется состоянием адаптивных механизмов, основу которых составляет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ГГН) ось. Роль глюкокортикоидных гормонов заключается в поддержании физиологического гомеостаза и адаптации к стрессовым ситуациям. Важно учитывать, что длительное повышение глюкокортикоидных гормонов является энергетически неэффективным и препятствует нормальному протеканию других физиологических процессов [2, 3].

Ценным маркером активности ГГН оси является дегидроэпандростерон, в основном присутствующий в крови виде сульфатированного эфира (ДГЭА-С), который вырабатывается в коре надпочечников, является стероидным гормоном и обладает антиглюкокортикоидным эффектом [4–6]. Считается, что данный гормон может защищать от побочных эффектов повышенного уровня кортизола [4] и обладает антистрессовыми, антидепрессивными, и иммуномодулирующими эффектами, что необходимо человеку для поддержания здоровья [8], также он представляет собой биомаркер долголетия [7, 8] и успешного старения [9].

В настоящее время установлено, что ДГЭА-С — это ключевой буферный гормон стрессоустойчивости, так как представляет собой естественный антиглюкокортикоид, противостоящий кортизолу — ключевому гормону стресса, уровень которого резко повышается при любом стрессе, приводя к блокаде синтеза ДГЭА-С и половых стероидов [10, 11]. Антистрессовые механизмы ДГЭА-С включают в себя изменения в метаболизме кортизола до его неактивного метаболита кортизона, результирующее соотношение которых перераспределяет энергию и восстанавливает гомеостаз [12], учитывая ключевую роль ДГЭА-С в регуляции активности ГГН оси [4] и противоположные эффекты относительно кортизола на периферические и центральные системы организма [13].

Кортизол, наряду с другими биомаркерами адренокортикальной активности в слюне (ДГЭА-С и α -амилазы), рассматривается как ценный маркер суточной активности ГГН оси [13] и может предоставить важную информацию о способности человека приспосабливаться к различным условиям окружающей среды.

Известно, что секреция кортизола и ДГЭА-С в соответствующем балансе необходима для поддержания

биологической функции и гомеостаза. Кортизол оказывает катаболическое действие во многих тканях, включая мышцы [14, 15], а также подавляет выработку ряда анаболических гормонов, включая IGF-1, тогда как ДГЭА-С, напротив, оказывает анаболическое действие, так как является «слабым» андрогеном и предшественником половых стероидов [16]. При этом универсальным механизмом адаптации является переключение стероидогенеза в надпочечниках с продукции глюкокортикоидов на секрецию андрогенов, в частности ДГЭА-С [17], обеспечивающее функциональное равновесие катаболического и анаболического векторов обмена и характеризующее стадии адаптивного ответа [18]. Исходя из этого, соотношение сульфатированного метаболита ДГЭА-С и кортизола в настоящее время предложено в качестве показателя катаболического/анаболического баланса [19], высокие величины которого указывают на оптимальный анаболический баланс, тогда как низкие значения ассоциированы с хроническим стрессом, ухудшением состояния здоровья [19], со смертностью [20], деменцией [21], метаболическим синдромом [20] и снижением иммунитета после физического стресса [22]. Кроме того, диссоциирующая секреция этих двух гормонов надпочечниками связана со старением [7].

Цель исследования. С учётом широкого спектра физиологических эффектов представленных выше гормонов, а также их возможности являться маркерами гормонального обеспечения процессов адаптации к экстремальным климатогеографическим условиям Севера целью данной работы явился анализ региональных особенностей содержания слюнного и сывороточного кортизола, оценка уровня ДГЭА-С в крови, а также соотношения сывороточного ДГЭА-С и кортизола в исследуемой выборке жителей-северян мужского пола.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Обсервационное одноцентровое одномоментное выборочное неконтролируемое исследование.

Критерии соответствия

Критерием включения пациентов в исследование являлось отсутствие хронических заболеваний в стадии обострения и жалоб на состояние здоровья. Все лица, входящие в выборку, были постоянными жителями Магаданской области и характеризовались сопоставимыми условиями жизни, в том числе одинаковым режимом двигательной активности.

Условия проведения

В ходе реализации программы научного мониторинга жителей-северян «Арктика. Человек. Адаптация» на базе НИЦ «Арктика» ДВО РАН (Магадан) проведена оценка

содержания кортизола и ДГЭА-С, отражающих реакцию ГГН оси на внешние воздействия у мужчин-северян, постоянно проживающих на территории Магаданской области. У участников исследования контролировали утреннюю активность, потребление кофеина, курение — факторы, которые могут влиять на утренние уровни кортизола и ДГЭА-С. Взятие крови проводили натощак до 10 ч утра. Испытуемых просили воздерживаться от необычной физической активности или стресса в течение 24 ч до взятия крови. Образцы утреннего саливарного кортизола брали у обследуемых сразу после пробуждения, вечернего — перед отходом ко сну (самостоятельно, согласно инструкции). Уровни гормонов во всех образцах измеряли одновременно, чтобы избежать увеличения вариабельности между анализами.

Продолжительность исследования

Исследование проведено в осенне-зимний период 2023 г.

Методы регистрации концентрации кортизола и ДГЭА-С

У испытуемых венозную кровь брали с помощью вакуумной системы в лаборатории ООО «Юнилаб-Хабаровск» для определения концентрации ДГЭА-С и кортизола в сыворотке крови. Также собирали слюну двукратно (утренняя и вечерняя порции) для анализа утреннего и вечернего уровня саливарного кортизола. Сывороточный кортизол (нмоль/л) определяли с использованием реагентов серии CL Mindrey (реагенты Cortisol112) методом ИХЛА с парамагнитными частицами (Китай); референс — 176,5–628,9 нмоль/л). Концентрацию ДГЭА-С в сыворотке крови (мкг/дл) анализировали с применением реагентов Access2 (реагенты A10826) Beckman Coulter методом ИХЛА с парамагнитными частицами (США); референс — 106–464 мкг/дл. Двукратно (утренняя и вечерняя порции) уровень кортизола в слюне (нг/мл) определяли методом ИФА Diagnostic Biochem Kanada (Канада) с использованием реагентов 749-2001.

Дополнительно рассчитывали индекс: ДГЭА-С (мкмоль/л) / кортизол (нмоль/л) $\times 100$ [23], интерпретация численных величин которого отражает различные стадии адаптации: $<1,1$ — адаптационные резервы истощены; от 1,1 до 2,1 — адаптационные резервы расходуются; $>2,1$ — адаптационные резервы сохранены.

Этическая экспертиза

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (2013). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом научно-исследовательского центра «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук (заключение № 002/021 от 26.11.2021 г.). У всех обследуемых получено письменное информированное согласие для включения

в исследование.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета статистических программ StatSoft Statistica 7.0. Проверку на нормальность распределения измеренных переменных осуществляли на основе теста Шапиро–Уилка. Результаты параметрических методов обработки представлены в виде среднего значения (М) и ошибки средней арифметической ($\pm m$), диапазона минимальной и максимальной величины анализируемого показателя, процентилей (5-й, 25-й, 50-й, 75-й, 95-й). Критический уровень значимости (p) в работе принимался равным 0,05. Значимость различий между региональными показателями рассчитывали при помощи одновыборочного t -критерия Стьюдента для независимых выборок с нормальным распределением.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты исследования

В общую выборку вошли 70 мужчин (средний возраст $43,2 \pm 0,8$ года), характеризующихся следующими антропометрическими показателями: длина тела — $180,7 \pm 0,9$ см, масса тела — $87,5 \pm 2,1$ кг, индекс массы тела — $26,8 \pm 0,6$ кг/м².

Основные результаты исследования

Показатели концентрации кортизола и ДГЭА-С в сыворотке крови у жителей Магаданской области, а также их соотношение представлены в табл. 1. Анализ уровня сывороточного кортизола (утренний период) показал, что его средние значения, исходя из критериев классификации стадии адаптации (более 350 нмоль/л) Ю.П. Шорина и Ю. Лепеллуото [24], свидетельствуют о гипердаптозе. При этом превышение верхнего порога референсного диапазона для жителей Севера без патологических нарушений здоровья (265–314 нмоль/л) [25] зафиксировано у 82% обследуемой выборки, 10% обследуемых характеризовались низкими значениями данного показателя. Оценка уровня ДГЭА-С выявила наличие оптимальной концентрации данного показателя с его смещением к верхнему порогу референсного диапазона. Согласно результатам описательной статистики, полученные средние значения сывороточного кортизола и ДГЭА-С в полной мере соответствуют медиане (50-й перцентиль) анализируемой группы. Величина соотношения ДГЭА-С/кортизол свидетельствует о сохранении адаптационных резервов в анализируемой выборке мужчин-северян.

В настоящее время разработан способ объективной оценки адаптационных резервов с расчётом индекса ДГЭА-С/кортизол [23]. Средняя величина соотношения ДГЭА-С/кортизол в выборке мужчин-северян составила 2,38 усл. ед., что, исходя из критериев классификации,

Таблица 1. Концентрация кортизола, ДГЭА-С, их соотношение в сыворотке крови жителей Магаданской области
Table 1. The concentration of cortisol, DHEA-C, and their ratio in the blood serum of residents of the Magadan region

Показатель Indicator	M	m	Референсные значения Reference values	Пределы вариации Limits of variation	P5	P25	P50	P75	P95
Кортизол, нмоль/л Cortisol (nmol/l)	406,7	12,2	176,50–628,90	101,00–686,70	207,80	339,70	403,10	478,00	579,90
ДГЭА-С, мкг/дл DHEA-C (mcg/dl)	367,1	14,7	106,00–464,00	119,60–667,30	182,70	270,50	348,90	463,20	589,20
ДГЭА-С мкмоль/л DHEA-C (mmol/l)	9,96	0,40	2,87–12,59	3,25–18,11	4,96	7,34	9,47	12,57	15,99
ДГЭА-С/кортизол, усл. ед. DHEA-C/Cortisol (service units)	2,38	0,10	>2,10	0,68–4,52	1,25	1,65	2,38	3,02	4,03

свидетельствует о сохранении адаптационных резервов. При этом следует отметить, что лишь 2% обследуемых характеризовались истощением адаптационных резервов, 47% — расходом адаптационных резервов, 51% — сохранением адаптационных резервов.

В табл. 2 отражены средние значения уровня кортизола в слюне в утренний (сразу после пробуждения) и вечерний (перед отходом ко сну) периоды. Выявлены достаточно высокие концентрации как утреннего, так и вечернего кортизола, значительно превышающие референсные величины (у 86% мужчин в утренней порции слюны при нормативном диапазоне 3,0–19,0 нг/мл [26] и у 57% в вечерней порции при норме 1,0–4,5 нг/мл [26]), но с сохранением суточной биоритмологии.

Для выявления региональных особенностей уровня кортизола и ДГЭА-С в крови современных жителей Магадана проведён обзор литературных данных, направленный на сопоставление анализируемых показателей с аналогичными данными, полученными в различных регионах страны (табл. 3). При расхождении единиц измерения используемых характеристик, представленных в исследованиях, осуществляли их конвертацию (для кортизола в нмоль/л, для ДГЭА-С в мкмоль/л) с последующим определением статистической значимости различий. Выбор литературных источников основывался на следующих критериях: возрастной диапазон обследуемых групп от 22

до 60 лет (средний возраст); в выборку входили здоровые или практически здоровые люди; данные представлены в виде среднего значения (M), его ошибки (m) или стандартного отклонения (SD).

Сравнительный анализ позволил выявить, что средние значения уровня кортизола в выборке у мужчин, проживающих в Магадане, полностью сопоставимы с данными жителей Европейского Севера России — Архангельска ($443,70 \pm 17,84$, $p=0,24$) [27], Санкт-Петербурга ($350,00 \pm 38,10$, $p=0,08$) [28]. Отсутствие различий выявлено с данными жителей Москвы ($392,80 \pm 7,13$, $p=0,16$) [29], Волгограда ($398,32 \pm 18,45$, $p=0,35$) [30], Ростова-на-Дону ($453,00 \pm 29,00$, $p=0,07$) [31]. Стоит отметить, что полученные в данном исследовании средние значения кортизола значимо ниже, чем в Ижевске ($481,50 \pm 12,30$, $p < 0,001$) [32], Чувашской Республике ($444,90 \pm 14,00$, $p < 0,05$) [33], Новосибирске ($518,70 \pm 56,30$, $p < 0,001$) [34] и Благовещенске ($512,60 \pm 24,50$, $p < 0,001$) [35], и выше, чем у населения Республики Южная Осетия ($346,06 \pm 12,65$, $p < 0,001$) [27].

При сопоставлении значений ДГЭА-С отмечено, что его содержание у жителей Магадана значимо выше, чем у населения Москвы ($8,00 \pm 0,57$, $p < 0,01$) [29], Волгограда ($6,83 \pm 0,40$, $p < 0,001$) [30], Чувашской республики ($6,43 \pm 0,33$, $p < 0,001$) [33], Архангельска ($6,47 \pm 0,50$, $p < 0,001$) [36], Чебоксар ($5,00 \pm 0,50$, $p < 0,001$) [37], села Самбург Ямало-Ненецкого автономного округа

Таблица 2. Концентрация слюварного кортизола в утренние и вечерние часы, нг/мл
Table 2. Salivary cortisol concentration in the morning and evening (ng/ml)

Время суток Time of day	M	m	Референсные значения Reference values	Пределы вариации Limits of variation	P5	P25	P50	P75	P95
Утро Morning	43,1	2,8	3,0–19,0	10,0–76,0	18,4	27,2	43,9	56,8	67,2
Вечер Evening	9,3	0,7	1,0–4,5	1,2–19,9	2,5	6,1	9,1	12,2	17,3

Таблица 3. Сравнительный анализ средних величин концентрации кортизола и ДГЭА-С у мужчин различных регионов проживания
Table 3. Comparative analysis of the average values of cortisol and DHEA-C concentrations in men from different regions of residence

Город/регион City/region		Географические координаты Geographical coordinates	Возраст, лет Age, years	Кортизол, нмоль/л Cortisol (nmol/l)	ДГЭА-С, мкмоль/л DHEA-C (mmol/l)	Источник Source
Магадан Magadan		59,3 с. ш. / n. l. 150,5 в. д. / e. l.	43,20±0,80	406,70±12,20	9,47±0,40	–
Архангельск Arkhangelsk		64,5 с. ш. / n. l. 40,5 в. д. / e. l.	20,00–65,00	443,70±17,84	–	[27]
			39,17±0,95	–	6,47±0,50	[37]
Санкт-Петербург Saint Petersburg		59,6 с. ш. / n. l. 30,2 в. д. / e. l.	45,20±6,20	350,00±38,10	7,70±4,40	[28]
Москва Moscow		55,5 с. ш. / n. l. 37,4 в. д. / e. l.	34,60±6,80	392,80±41,60	8,00±0,57	[29]
Волгоград Volgograd		48,4 с. ш. / n. l. 44,3 в. д. / e. l.	39,30±1,04	398,32±18,40	6,83±0,40	[30]
Ростов-на-Дону Rostov-on-Don		47,1 с. ш. / n. l. 39,4 в. д. / e. l.	29,00–53,00	453,00±29,00	–	[31]
Ижевск Izhevsk		56,8 с. ш. / n. l. 53,2 в. д. / e. l.	20,00–50,00	481,50±12,30	–	[32]
Чувашская республика The Chuvash Republic		54,4 и 56,2 с. ш. / n. l. 46,0 и 48,3 в. д. / e. l.	42,00±0,80	444,90±14,00	6,43±0,33	[33]
Новосибирск Novosibirsk		54,6 с. ш. / n. l. 83,1 в. д. / e. l.	38,60–46,50	518,70±56,30	–	[34]
			42,86±3,45	–	4,99±0,41	[38]
Благовещенск Blagoveshchensk		50,3 с. ш. / n. l. 127,5 в. д. / e. l.	18,00–45,00	512,60±24,50	6,50±0,34	[35]
Южная Осетия South Ossetia		42,2 с. ш. / n. l. 44,0 в. д. / e. l.	20,00–65,00	346,06±12,65	–	[27]
Чебоксары Cheboksary		56,1 с. ш. / n. l. 47,2 в. д. / e. l.	32,00–66,00	–	5,00±0,50	[37]
Ямало-Не- нецкий АО Yamalo- Nenets AO	коренное население the indigenous population	66,1 с. ш. / n. l. 76,9 в. д. / e. l.	38,06±2,92	–	6,32±0,52	[38]
	некоренное население non-indigenous population		43,79±2,68	–	5,81±0,46	

(коренное население — 6,32±0,52, $p < 0,001$, некоренное население — 5,81±0,46, $p < 0,001$) [38], Новосибирска (4,99±0,41, $p < 0,001$) [38], Благовещенска (6,50±0,34, $p < 0,001$) [35].

ОБСУЖДЕНИЕ

Отмеченные в данном исследовании проявления тенденции к формированию гиперкортизолемии у жителей-северян были также отмечены и ранее в ряде других работ [39–41], при этом в некоторых исследованиях даже указывается на особый сформированный «относительный

гиперкортицизм» у жителей Северных территорий [42]. Проведённый в 90-х гг. XX столетия анализ гормонального статуса жителей Магадана показал, что средние концентрации уровня кортизола в крови у мужчин среднего возраста составили 545,7±32,0 нмоль/л [41], что значительно выше ($p < 0,001$) результатов, полученных в данном исследовании. Усиление экскреции гормонов ГГН оси у человека на Севере, по-видимому, является неотъемлемым звеном, реализующимся посредством влияния центральной нервной системы на метаболические процессы при адаптации к северным условиям, что, в свою очередь, направлено на поддержание показателей основного обмена

для компенсации холодового фактора [40], о чём свидетельствуют и высокие значения показателей основного обмена, отмеченные в наших предыдущих работах [43]. Несмотря на большой объём данных о пермиссивных и супрессивных функциях глюкокортикоидов, в настоящее время придаётся особое значение роли кортизола в сохранении энергетических ресурсов и обеспечении адекватных долгосрочных реакций [2]. Таким образом, гиперпродукция кортизола рассматривается нормальной реакцией на острый стрессор, необходимой для поддержания функций выживания, приводящей к повышению артериального давления, уровня глюкозы, одновременно сохраняя энергию за счёт подавления репродуктивных, иммунных и пищеварительных функций [2], компенсируя влияние холодового фактора на организм человека [44].

Впервые на территории Магаданской области были проведены исследования по оценке уровня содержания кортизола в слюне у мужчин как предиктора напряжения функциональных резервов, а также оценена его суточная биоритмология, что необходимо для получения информации о дисбалансе хронобиологических ритмов из-за особенной светопериодики нашего региона. Проведённое исследование также позволило выявить оптимальные значения уровня ДГЭА-С в крови жителей-северян, соответствующие верхнему порогу референсных значений.

В ранее проведённых исследованиях указывается на то, что у мужчин в возрасте 25–30 лет уровень ДГЭА-С в крови достигает своего максимума и составляет 6–8 мкмоль/л, в дальнейшем продукция стероида падает, к 80 годам содержание сывороточного ДГЭА-С не превышает 1,0–1,5 мкмоль/л [18], что не соответствует нашим результатам, в которых средняя концентрация ДГЭА-С в группе мужчин 2-го среднего возрастного периода (средний возраст — $43,2 \pm 0,8$ года) составила 9,8 мкмоль/л, что значительно выше указанных возрастных величин. Учитывая функционал данного гормона, можно предположить о компенсаторном повышении уровня ДГЭА-С в крови у жителей-северян для нивелирования негативных последствий выявленных высоких значений кортизола.

Сравнительный анализ уровня ДГЭА-С между представителями различных регионов нашей страны позволил отметить наличие региональных особенностей уровня ДГЭА-С у жителей Магадана, которые заключаются в его значительно более высоких концентрациях относительно соответствующих представителей населения Центральной части России, Западной и Восточной Сибири, Европейского Севера.

Таким образом, полученные в данном исследовании результаты свидетельствуют о том, что средние концентрации сывороточного кортизола у населения различных регионов нашей страны сопоставимых возрастных групп отражают значительную вариативность данного параметра у мужчин с тенденцией формирования гиперкортизолемии у представителей северных регионов,

что наблюдается на фоне значимо более высоких средних величин концентрации ДГЭА-С у жителей Магаданской области.

Ограничения исследования

Данное исследование имеет некоторые ограничения, основным является участие в исследовании лишь лиц мужского пола, а также отсутствие измерения концентрации ДГЭА-С в слюне. Также применение наших результатов может быть ограничено только европеоидной этнической принадлежностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволили выявить региональные особенности в функциональной активности ГН оси, которые выражаются тенденцией формирования гиперкортизолемии в выборке мужчин-северян, высокими величинами ДГЭА-С и соотношения ДГЭА-С/кортизол, свидетельствующего о сохранении адаптационных резервов организма. Впервые на территории Магаданской области был изучен уровень кортизола в слюне мужчин-северян в утреннее и вечернее время, средние величины которого превышают установленные пределы с одновременным сохранением хронобиологических ритмов. Следует отметить, что выявленный относительный гиперкортицизм совпадает с ранее полученными результатами исследований у жителей северных регионов. Высокие значения средних величин кортизола, по нашему мнению, можно рассматривать в качестве адаптивных перестроек ГН оси, проявляющихся в качестве региональной нормы реакции функционального состояния эндокринной системы при проживании в условиях Севера. Действительно, в процессе адаптации к хронически действующим возмущающим факторам Севера, наряду с катаболическими реакциями за счёт гиперпродукции кортизола, интенсивность которых при длительных периодах адаптации возрастает, происходит включение мощных восстановительных анаболических процессов, в которых роль ДГЭА-С в популяции мужчин-северян возрастает, о чём свидетельствует снижение уровня гормона стресса кортизола относительно более ранних исследований, проведённых на территории Магадана.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. И.В. Аверьянова — разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, обзор литературных источников, написание текста и редактирование статьи; О.О. Алёшина — получение, анализ и интерпретация данных, сбор и анализ литературных источников, написание текста. 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. Работа выполнена за счёт бюджетного финансирования НИЦ «Арктика» ДВО РАН в рамках темы «Изучение межсистемных и внутрисистемных механизмов реакций в формировании функциональных адаптивных резервов организма человека «северного типа» на разных этапах онтогенеза лиц, проживающих в дискомфортных и экстремальных условиях с определением интегральных информативных индексов здоровья» (рег. номер AAAA-A21-121010690002-2).

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

Информированное согласие на участие в исследовании. Все участники до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия, утверждённую в составе протокола исследования этическим комитетом.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. I.V. Averyanova — development of the concept and design of the study, analysis and interpretation of data, review of literary sources, writing and editing the article;

O.O. Alyoshina — obtaining, analysis and interpretation of data, collection and analysis of literary sources, writing the text. 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 work has been fulfilled with Arktika Scientific Research Center, Far East Branch of the Russian Academy of Sciences, under the financial support of the Russian Federation budget within the framework of the project “Study of intersystem and intrasystem mechanisms involved in developing functional and adaptive reserves of the northern type man at different stages of ontogenesis under discomfort and extreme conditions of residence with the determination of health integral informative indices” (registration number, AAAA-A21-121010690002-2).

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

Patients' consent. Written consent was obtained from all the study participants before the study screening in according to the study protocol approved by the local ethic committee.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Møller N., Jørgensen J.O.L. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects // *Endocr Rev.* 2009. Vol. 30, N 2. P. 152–177. doi: 10.1210/er.2008-0027
2. Sapolsky R.M., Romero L.M., Munck A.U. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative action // *Endocr Rev.* 2000. Vol. 21, N 1. P. 55–89. doi: 10.1210/edrv.21.1.0389
3. Oyola M.G., Handa R.J. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity // *Stress.* 2017. Vol. 20, N 5. P. 476–494. doi: 10.1080/10253890.2017.1369523
4. Wilcox R.R., Granger D.A., Szanton S., Clark F. Diurnal patterns and associations among salivary cortisol, DHEA and alpha-amylase in older adults // *Physiology & Behavior.* 2014. Vol. 129. P. 11–16. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.02.012
5. Brahimaj A., Muka T., Kavousi M., et al. Serum dehydroepiandrosterone levels are associated with lower risk of type 2 diabetes: the Rotterdam Study // *Diabetologia.* 2017. Vol. 60, N 1. P. 98–106. doi: 10.1007/s00125-016-4136-8
6. Тюзиков И.А. Дегидроэпиандростерон у мужчин: потенциальные физиологические эффекты с позиции доказательной медицины // *Эффективная фармакотерапия.* 2020. Т. 16, № 20. С. 44–51. EDN: CFSPHP doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-20-44-51
7. Nawata H., Yanase T., Goto K., et al. Mechanism of action of anti-aging DHEA-S and the replacement of DHEA-S // *Mech Ageing Dev.* 2002. Vol. 123, N 8. P. 1101–1106. doi: 10.1016/s0047-6374(01)00393-1
8. Enomoto M., Adachi H., Fukami A., et al. Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels predict longevity in men: 27-year follow-up study in a community-based cohort (Tanushimaru study) // *J Am Geriatr Soc.* 2008. Vol. 56, N 6. P. 994–998. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01692.x
9. Lamberts S.W., van den Beld A.W., van der Lely A.J. The endocrinology of aging // *Science.* 1997. Vol. 278, N 5337. P. 419–424. doi: 10.1126/science.278.5337.419
10. Lennartson A.K. Low levels of dehydroepiandrosterone sulfate in younger burnout patients // *PLoS One.* 2015. Vol. 10, N 10. P. e0140054. doi: 10.1371/journal.pone.0140054
11. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю. Саркопения: помогут ли половых стероидных гормонов в механизмах регуляции синтеза мышечного белка // *Вопросы диетологии.* 2017. Т. 7, № 2. С. 41–50. EDN: ZBJZQD doi: 10.20953/2224-5448-2017-2-41-50
12. Kamin H.S., Kertes D.A. Cortisol and DHEA in development and psychopathology // *Horm. Behav.* 2017. Vol. 89. P. 69–85. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.11.018
13. Ghiciuc C.M., Cozma-Dima C.L., Pasquali V., et al. Awakening responses and diurnal fluctuations of salivary cortisol, DHEA-S and α-amylase in healthy male subjects // *Neuro Endocrinol Lett.* 2011. Vol. 32, N 4. P. 475–480.
14. Schakman O., Gilson H., Thissen J.P. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy // *J Endocrinol.* 2008. Vol. 197, N 1. P. 1–10. doi: 10.1677/JOE-07-0606
15. Shimizu N., Yoshikawa N., Ito N., et al. Crosstalk between glucocorticoid receptor and nutritional sensor mTOR in skeletal muscle // *Cell Metab.* 2011. Vol. 13, N 2. P. 170–182. doi: 10.1016/j.cmet.2011.01.001
16. Ceci R., Duranti G., Rossi A., et al. Skeletal muscle differentiation: role of dehydroepiandrosterone sulfate // *Horm Metab Res.* 2011. Vol. 43, N 10. P. 702–707. doi: 10.1055/s-0031-1285867
17. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология: Патофизиология. Изд. 4-е. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб., 2008.
18. Гончаров Н.П., Кация Г.В. Дегидроэпиандростерон: биосинтез, метаболизм, биологическое действие и клиническое применение (аналитический обзор) // *Андрология и гени-*

- тальная хирургия. 2015. Т. 16, № 1. С. 13–22. EDN: TRZITV doi: 10.17650/2070-9781-2015-1-13-22
19. Wolkowitz O.M., Epel E.S., Reus V.I. Stress hormone-related psychopathology: pathophysiological and treatment implications // *World J Biol Psychiatry*. 2001. Vol. 2, N 1. P. 115–143. doi: 10.3109/15622970109026799
 20. Phillips A.C., Carroll D., Gale C.R., et al. Cortisol, DHEA sulphate, their ratio, and all-cause and cause-specific mortality in the Vietnam Experience Study // *Eur J Endocrinol*. 2010. Vol. 163, N 2. P. 285–292. doi: 10.1530/EJE-10-0299
 21. Ferrari E., Cravello L., Muzzoni B., et al. Age-related changes of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: pathophysiological correlates // *Eur J Endocrinol*. 2001. Vol. 144, N 4. P. 319–329. doi: 10.1530/eje.0.1440319
 22. Butcher S.K., Killampalli V., Lascelles D., et al. Raised cortisol: DHEAS ratios in the elderly after injury: potential impact upon neutrophil function and immunity // *Aging Cell*. 2005. Vol. 4, N 6. P. 319–324. doi: 10.1111/j.1474-9726.2005.00178.x
 23. Алексанин С.С., Рыбников В.Ю., Ковязина Н.А., и др. Оценка адаптационных резервов организма мужчин: теоретические основы, технология: методические рекомендации. Санкт-Петербург: ИПЦ «Измайловский», 2022. EDN: KXKVI
 24. Шорин Ю.П., Лепеллуто Ю. Гормональное обеспечение приспособительных реакций в условиях Севера. В кн.: В.П. Казначеев, С.В. Казначеев, Д.Н. Маянский и др. Клинические аспекты полярной медицины. Москва, 1986. С. 57–67. EDN: SHZWDJ
 25. Хаснулин В.И. Введение в полярную медицину. Новосибирск: СО РАМН, 1998. EDN: RWXGVZ
 26. Trilck M., Flitsch J., Lüdecke D.K., et al. Salivary cortisol measurement — a reliable method for the diagnosis of Cushing's syndrome // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005. Vol. 113, N 4. P. 225–230. doi: 10.1055/s-2005-837667
 27. Бичкаева Ф.А., Бичкаев А.А., Волкова Н.И., и др. Модулирующее влияние биогенных аминов, инсулина и кортизола на белковый обмен у жителей различных климатогеографических территорий // *Журнал медико-биологических исследований*. 2015. № 3. С. 66–76. EDN: ULHAIX
 28. Ковязина Н.А., Алхутова Н.А. Индекс ДГЭАС/кортизол как маркер стресс-индуцированного преждевременного старения // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019. Т. 64, № 3. С. 140–144. EDN: ZCFTZZ doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-3-140-144
 29. Горобец Л.Н., Лорикиан А.Г., Кутозова Н.М. Особенности секреции кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата у больных с первым психотическим эпизодом // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2014. Т. 24, № 2. Р. 5–10. EDN: SESEKP
 30. Колов С.А., Дука Е.В. Взаимосвязь уровней кортизола и дегидроэпиандростерона сульфата с личностными особенностями участников боевых действий в отдаленном периоде боевого психического стресса // *Российский психиатрический журнал*. 2009. № 4. С. 41–45. EDN: KXZTYX
 31. Бойко Н.В., Колмакова Т.С. Содержание гормонов в крови при болезни Миньера // *Российская оториноларингология*. 2014. № 5. С. 15–19. EDN: SYPIKJ
 32. Хохлачева Н.А., Вахрушев Я.М., Сучкова Е.В., и др. Оценка роли психологического статуса и кортизола крови в желчном камнеобразовании // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2017. № 1. С. 111–112. EDN: YRHCWR
 33. Мадьянов И.В., Кичигин В.А., Маркова Т.Н., и др. Особенности функционального состояния коры надпочечников и щитовидной железы при метаболическом синдроме // *Ожирение и метаболизм*. 2011. Т. 8, № 3. С. 46–50. EDN: OOPJ CZ doi: 10.14341/2071-8713-4836
 34. Зотова А.Б., Музыченко Л.М., Дамдинов и др. Глюкокортикоидная функция надпочечников у больных бронхиальной астмой на фоне ожирения // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2003. Т. 23, № 3. С. 83–85. EDN: HRSNLD
 35. Мальцева Т.А., Колосов В.П., Пирогов А.Б., и др. Состояние цитокинового статуса и его патогенетическое значение при тиреоидной недостаточности у больных бронхиальной астмой // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2013. № 48. С. 22–27. EDN: QCFSQR
 36. Бичкаева Ф.А., Типисова Е.В., Волкова Н.И. Соотношение содержания инсулина, половых гормонов, стероидсвязывающего β -глобулина, параметров липидного обмена и глюкозы у мужского населения Арктики // *Проблемы репродукции*. 2016. Т. 22, № 2. С. 99–110. EDN: WBFJED doi: 10.17116/repro201622299-110
 37. Семенова А.А., Очкуренко В.С., Мадьянов И.В. Перспективы профилактики осложнений острого инфаркта миокарда и стратификации их риска // *Общественное здоровье и здравоохранение*. 2009. № 1. С. 36–40. EDN: JULFVP
 38. Ким Л.Б., Осипова Л.П., Розуменко А.А., и др. Особенности липидного спектра и взаимосвязь отдельных классов липидов с уровнем половых гормонов у мужчин на азиатском севере // *Якутский медицинский журнал*. 2019. № 3. С. 27–31. EDN: SRXFQR doi: 10.25789/YMJ.2019.67.07
 39. Догадин С.А., Ноздрачев К.Г., Крижановская Е.В., Манчук В.Т. Содержание инсулина, С-пептида и кортизола в динамике теста толерантности к глюкозе у коренных и пришлых жителей Крайнего Севера // *Проблемы эндокринологии*. 1997. Т. 43, № 2. С. 7–10. EDN: ASKSMB doi: 10.14341/probl19974327-10
 40. Хаснулин В.И., Хаснулина А.В. Особенности психоэмоционального стресса у жителей регионов севера и Сибири с дискомфортным климатом при высоком и низком содержании гормонов стресса в крови // *Мир науки, культуры, образования*. 2012. № 5. С. 32–35. EDN: PFZUVX
 41. Максимов А.Л., Бартош Т.П. Инварианты нормы гормонального статуса человека на Северо-Востоке России: научно-практические рекомендации. Магадан: СВНЦ ДВО РАН, 1995.
 42. Бичкаева Ф.А. Эндокринная регуляция метаболических процессов у человека на Севере. Екатеринбург, 2008. EDN: QLTCSD
 43. Averyanova IV, Vdovenko SI. Peculiarities of morphological and functional characteristics of residents of the north-east of Russia, depending on background meteorological and heliomagnetic indices // *Cardiometry*. 2018. N 12. P. 55–65. doi: 10.12710/cardiometry.2018.12.5565
 44. Danforth E. Jr, Horton E.S., O'Connell M., et al. Dietary-induced alterations in thyroid hormone metabolism during overnutrition // *J Clin Invest*. 1979. Vol. 64, N 5. P. 1336–1347. doi: 10.1172/jci109590

REFERENCES

1. Møller N, Jørgensen JOL. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev*. 2009;30(2):152–177. doi: 10.1210/er.2008-0027
2. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative action. *Endocr Rev*. 2000;21(1):55–89. doi: 10.1210/edrv.21.1.0389
3. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress*. 2017;20(5):476–494. doi: 10.1080/10253890.2017.1369523
4. Wilcox RR, Granger DA, Szanton S, Clark F. Diurnal patterns and associations among salivary cortisol, DHEA and alpha-amylase in older adults. *Physiology & Behavior*. 2014;129:11–16. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.02.012
5. Brahimaj A, Muka T, Kavousi M, et al. Serum dehydroepiandrosterone levels are associated with lower risk of type 2 diabetes: the Rotterdam Study. *Diabetologia*. 2017;60(1):98–106. doi: 10.1007/s00125-016-4136-8
6. Tyuzikov IA. Dehydroepiandrosterone in men: a potential physiological effects from the standpoint of evidence-based medicine. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(20):44–51. EDN: CFSPPH doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-20-44-51
7. Nawata H, Yanase T, Goto K, et al. Mechanism of action of anti-aging DHEA-S and the replacement of DHEA-S. *Mech Ageing Dev*. 2002;123(8):1101–1106. doi: 10.1016/s0047-6374(01)00393-1.
8. Enomoto M, Adachi H, Fukami A, et al. Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels predict longevity in men: 27-year follow-up study in a community-based cohort (Tanushimaru study). *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(6):994–998. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01692.x
9. Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science*. 1997;278(5337):419–424. doi: 10.1126/science.278.5337.419
10. Lennartson AK. Low levels of dehydroepiandrosterone sulfate in younger burnout patients. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140054. doi: 10.1371/journal.pone.0140054
11. Tyuzikov IA, Kalinchenko SJu. Sarcopenia: will only protein nutrition and physical activity help? The role of sex steroid hormones in the mechanisms of synthesis of muscle protein regulation. *Nutrition*. 2017;7(2):41–50. EDN: ZBJZQD doi: 10.20953/2224-5448-2017-2-41-50
12. Kamin HS, Kertes DA. Cortisol and DHEA in development and psychopathology. *Horm. Behav*. 2017;89:69–85. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.11.018
13. Ghiciuc CM, Cozma-Dima CL, Pasquali V, et al. Awakening responses and diurnal fluctuations of salivary cortisol, DHEA-S and α -amylase in healthy male subjects. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32(4):475–480.
14. Schakman O, Gilson H, Thissen JP. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J Endocrinol*. 2008;197(1):1–10. doi: 10.1677/JOE-07-0606
15. Shimizu N, Yoshikawa N, Ito N, et al. Crosstalk between glucocorticoid receptor and nutritional sensor mTOR in skeletal muscle. *Cell Metab*. 2011;13(2):170–182. doi: 10.1016/j.cmet.2011.01.001
16. Ceci R, Duranti G, Rossi A, et al. Skeletal muscle differentiation: role of dehydroepiandrosterone sulfate. *Horm Metab Res*. 2011;43(10):702–707. doi: 10.1055/s-0031-1285867
17. Zaichik ASH, Churilov LP. General pathophysiology: Pathophysiology. Ed. 4th. St. Petersburg: ELBI-SPb.; 2008. (In Russ.)
18. Goncharov NP, Katsiya GV. Dehydroepiandrosterone biosynthesis, metabolism, biological effects, and clinical use (analytical review). *Andrology and Genital Surgery*. 2015;16(1):13–22. EDN: TRZITV doi: 10.17650/2070-9781-2015-1-13-22
19. Wolkowitz OM, Epel ES, Reus VI. Stress hormone-related psychopathology: pathophysiological and treatment implications. *World J. Biol. Psychiatry*. 2001;2(3):115–143. doi: 10.3109/15622970109026799
20. Phillips AC, Carroll D, Gale CR, et al. Cortisol, DHEA sulphate, their ratio, and all-cause and cause-specific mortality in the Vietnam Experience Study. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(2):285–292. doi: 10.1530/EJE-10-0299
21. Ferrari E, Cravello L, Muzzoni B, et al. Age-related changes of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: pathophysiological correlates. *Eur J Endocrinol*. 2001;144(4):319–329. doi: 10.1530/eje.0.1440319
22. Butcher SK, Killampalli V, Lascelles D, et al. Raised cortisol: DHEAS ratios in the elderly after injury: potential impact upon neutrophil function and immunity. *Ageing Cell*. 2005;4(6):319–324. doi: 10.1111/j.1474-9726.2005.00178.x
23. Aleksanin SS, Rybnikov VYu, Kovyazina NA, et al. Assessment of the adaptive reserves of the male body: theoretical foundations, technology: methodological recommendations. St. Petersburg: Izmailovsky CPI; 2022. (In Russ.) EDN: KXKVIG
24. Shorin YuP, Lepelutotto Yu. Hormonal provision of adaptive reactions in northern conditions. In: V.P. Kaznacheev, S.V. Kaznacheev, D.N. Mayansky et al. Clinical aspects of polar medicine. Moscow, 1986. P. 57–67 (In Russ.) EDN: SHZWDJ
25. Khasnulin VI. Introduction to polar medicine. Novosibirsk: SB RAMS; 1998. (In Russ.) EDN: RWXGVZ
26. Trilck M, Flitsch J, Lüdecke DK, et al. Salivary cortisol measurement — a reliable method for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005;113(4):225–230. doi: 10.1055/s-2005-837667
27. Bichkaeva FA, Bichkaev AA, Volkova NI, et al. The modulating effect of biogenic amines, insulin and cortisol on protein metabolism in residents of different climatic regions. *Journal of Medical and Biological Research*. 2015;3(3):66–76. EDN: ULHAIX
28. Kovyazina NA, Alhutova NA. DHEAS/cortisol index as a marker of stress-induced premature aging. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2019;64(3):140–144. EDN: ZCFTZZ doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-3-140-144
29. Gorobets LN, Lorikyan AG, Koutouzova NM. Cortisol and dehydroepiandrosterone sulphate production in patients with first psychotic episode. *Social and Clinical Psychiatry*. 2014;24(2):5–10. EDN: SESEKP
30. Kolov SA, Duka EV. The correlation between levels of cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate and personality traits of combatants in the remote period after exposure to combat stress. *Russian Journal of Psychiatry*. 2009;4(4):41–45. EDN: KXZTYX

31. Boyko NV, Kolmakova TS. Blood hormone level in meniere disease. *Russian Otorhinolaryngology*. 2014;(5):15–19. EDN: SYPIKJ
32. Khokhlacheva NA, Vakhrushev YaM, Suchkova EV, et al. Assessment of the role of psychological status and blood cortisol in gallstone formation. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2017;(1):111–112. (In Russ.) EDN: YRHCWR
33. Madyanov IV, Kichigin VA, Markova TN, et al. Features of the functional state of the adrenal cortex and thyroid gland in metabolic syndrome. *Obesity and Metabolism*. 2011;8(3):46–50. EDN: OOPJCZ doi: 10.14341/2071-8713-4836
34. Zotova AB, Muzychenko LM, Damdinov BTs, et al. Glucocorticoid function of adrenal glands' cortex in patients with bronchial asthma and obesity. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2003;23(3):83–85. EDN: HRSNLD
35. Mal'tseva TA, Kolosov VP, Pirogov AB, et al. The state of cytokine status and its pathogenetic role at thyroidal insufficiency in patients with bronchial asthma. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2013;(48):22–27. EDN: QCFSQR
36. Bichkaeva FA, Tipisova EV, Volkova NI. The ratio of insulin, sex hormones, sex hormone-binding β -globulin, parameters of lipid metabolism and glucose in the male population of the Arctic. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;22(2):99–110. EDN: WBFJED doi: 10.17116/repro201622299-110
37. Semenova AA, Ochkurenko VS, Madyanov IV. Prospects for the prevention of complications of acute myocardial infarction and stratification of their risk. *Public Health and Health Care*. 2009;(1):36–40. (In Russ.) EDN: JULFVP
38. Kim LB, Osipova LP, Rozumenko AA, et al. Lipid spectrum features and relationship between specific classes of lipids and sex hormone levels in asian north men. *Yakut Medical Journal*. 2019;(3):27–31. EDN: SRXFQR doi: 10.25789/YMJ.2019.67.07
39. Dogadin SA, Nozdrachev KG, Krizhanovskaya YeV, Manchuk VT. Levels of insulin, C-peptide, and hydrocortisone in the course of glucose tolerance test in indigenous population of the Extreme North and in newcomers. *Problems of Endocrinology*. 1997;43(2):7–10. EDN: ASKSMB doi: 10.14341/probl19974327-10
40. Hasnulin VI, Hasnulina AV. Features of emotional stress in the residents of the north and siberian regions with discomfortable climate at high or low content of hormones in the blood. *Mir Nauki, Kultury, Obrazovaniya*. 2012;(5):32–35. EDN: PFZUVX
41. Maksimov AL, Bartosh TP. Invariants of the norm of human hormonal status in the North-East of Russia: scientific and practical recommendations. Magadan: SVNTs FEB RAS; 1995. (In Russ.)
42. Bichkaeva FA. Endocrine regulation of metabolic processes in humans in the North. Yekaterinburg; 2008. (In Russ.) EDN: QLTCSO
43. Averyanova IV, Vdovenko SI. Peculiarities of morphological and functional characteristics of residents of the north-east of russia, depending on background meteorological and heliomagnetic indices. *Cardiometry*. 2018;(12):55–65. doi: 10.12710/cardiometry.2018.12.5565
44. Danforth E Jr, Horton ES, O'Connell M, et al. Dietary-induced alterations in thyroid hormone metabolism during overnutrition. *J Clin Invest*. 1979;64(5):1336–1347. doi: 10.1172/JCI109590

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco633895>

Влияние холодовой адаптации на реактивность мышечных артерий к эпинефрину при функциональном симпатоллизисе

В.Н. Ананьев¹, Г.В. Ананьев², В.И. Торшин³, О.В. Ананьева⁴¹ Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Москва, Россия;² АО «Фармстандарт», Москва, Россия;³ Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия;⁴ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Сокращение мышц приводит к увеличению кровотока в их артериях в десятки раз, что характеризуется как функциональный симпатоллизис. Это объясняется различными механизмами. Но нет работ, которые бы количественно описывали фармакокинетику и фармакодинамику действия эпинефрина на α -адренорецепторы артерий при симпатоллизисе до холодовой адаптации и на её фоне.

Цель работы. Изучить влияние 30-суточной холодовой адаптации на адренореактивность артериальных сосудов мышц к эпинефрину при функциональном симпатоллизисе.

Материал и методы. Эксперименты были проведены в четырёх группах кроликов. Первая группа — контрольная ($n=20$), вторая — на фоне симпатоллизиса ($n=15$) с моделированием мышечного сокращения электростимуляцией, третья ($n=15$) — после 30 дней холодовой адаптации, четвёртая ($n=15$) — с моделированием мышечного сокращения электростимуляцией (симпатоллизис) после 30 суток холодовой адаптации. Моделирование адаптации к низким температурам проводили при ежедневном охлаждении по 6 ч при температуре $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Опыты проведены по однотипной методике, где у всех кроликов через бедренную артерию после перевязки всех анастомозов насосом постоянного расхода перфузировали кровью мышцы конечности и по реакции «доза–эффект» анализировали адренореактивность в двойных обратных координатах Lineweaver–Burk. Это позволило определить максимальную прессорную реакцию, которая характеризует количество активных адренорецепторов (P_m) и чувствительность ($1/K_m$) адренорецепторов к эпинефрину.

Результаты. Доказано, что симпатоллизис функционирует у адаптированных к холоду кроликов, как и у кроликов контрольной группы, но в меньших размерах. Симпатоллизис уменьшал сокращение артерий на эпинефрин исключительно за счёт механизмов снижения чувствительности адренорецепторов в 24,49 раза с $1/K_m=1,2\pm 6,7\text{ }1/(\text{мкг/кг})$ в контроле до $1/K_m=0,049\pm 0,0016\text{ }1/(\text{мкг/кг})$ при симпатоллизисе ($p<0,05$). Количество активных адренорецепторов при этом достоверно не изменилось ($P_m=222,0\pm 6,7$ в контроле, $P_m=222,0\pm 7,5$ при симпатоллизисе). Симпатоллизис как процесс расширения артерий стал меньше у кроликов после холодовой адаптации в результате увеличения количества прессорных адренорецепторов при холоде до $P_m=312,5\pm 11,0\text{ мм рт. ст.}$ с $P_m=222,0\pm 7,5\text{ мм рт. ст.}$ при симпатоллизисе без холода ($p<0,05$). Чувствительность адренорецепторов к эпинефрину ($1/K_m$) при симпатоллизисе до и на фоне холода достоверно ($p>0,05$) не изменилась.

Заключение. Симпатоллизис на фоне холода сохраняется, но меньше, чем в контрольной группе. Эпинефрин как гормон стресса у адаптированных к холоду кроликов при симпатоллизисе вызывает большее сокращение артерий, чем без холода, что способствует сохранению тепла в организме при сильном холоде как источнике стресса и улучшает выживание.

Ключевые слова: кролики; холодовая адаптация; симпатоллизис; электростимуляция мышц; эпинефрин; адренорецепторы артерий.

Как цитировать:

Ананьев В.Н., Ананьев Г.В., Торшин В.И., Ананьева О.В. Влияние холодовой адаптации на реактивность мышечных артерий к эпинефрину при функциональном симпатоллизисе // Экология человека. 2024. Т. 31, № 4. С. 303–313. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco633895>

Рукопись поступила: 27.06.2024

Рукопись одобрена: 16.11.2024

Опубликована online: 04.12.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco633895>

Impact of cold adaptation on reactivity of muscular arteries to epinephrine in functional sympatholysis

Vladimir N. Ananov¹, Georgy V. Ananov², Vladimir I. Torshin³, Olga V. Ananova⁴

¹ Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

² JSC "Pharmstandard", Moscow, Russia;

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

⁴ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Functional sympatholysis is determined as a tenfold increase in blood flow in the muscular arteries following the muscle contraction. This is explained by various mechanisms. However, there are no works on quantitative analysis of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the epinephrine effects on the arterial α -adrenergic receptors in sympatholysis before and during the cold adaptation.

AIM: To study the effect of the 30-day cold adaptation on the adrenal reactivity of muscular arterial vessels to epinephrine in the functional sympatholysis.

MATERIAL AND METHODS: The experiments used four groups of rabbits. First group: control ($n=20$); second group ($n=15$): modelling of the muscle contraction by electrical stimulation in the sympatholysis; third group ($n=15$): after 30-day cold adaptation; and fourth group ($n=15$): modelling of the muscle contraction by electrical stimulation after 30-day cold adaptation. Adaptation to low temperatures was modeled at the daily 6-hour cooling at 10°C. A unique technique was used: blood was perfused into the limb muscles of all the rabbits via the femoral artery, after ligation of all anastomoses, using a constant flow pump. The adrenal reactivity was analyzed using the "dose-effect" response in double-reversed Lineweaver–Burk plot. This approach allowed determining the maximum pressor (Pm) response, which characterizes the number of active adrenergic receptors and the sensitivity (1/K) of the adrenergic receptors to epinephrine.

RESULTS: The sympatholysis was proved to be present in both the cold-adapted and control rabbits, but to a lesser extent. Sympatholysis reduced the contraction of arteries in response to epinephrine solely due to the mechanisms of the 24.49-fold reduced sensitivity of adrenergic receptors from $1/Km=1.2\pm6.7$ $1/\mu g.kg$ in the control group to $1/Km = 0.049\pm0.0016$ $1/\mu g.kg$ in the sympatholysis group ($p < 0.05$). The number of active adrenergic receptors did not significantly change ($Pm=222.0\pm6.7$ in the control group, $Pm=222.0\pm7.5$ in the sympatholysis group). As a process of arterial dilatation, sympatholysis reduced in the rabbits after the cold adaptation due to the increased number of the pressor adrenergic receptors in the cold conditions to $Pm=312.5\pm11.0$ mm Hg from $Pm=222.0\pm7.5$ mm Hg in the no-cold sympatholysis ($p < 0.05$). The sensitivity of adrenergic receptors to epinephrine (1/Km) in the no-cold sympatholysis and in the cold conditions did not significantly change ($p > 0.05$).

CONCLUSION: Sympatholysis persists in the cold conditions but to a lesser extent than in the control group. As a stress hormone, epinephrine causes a greater contraction of arteries in the cold-adapted rabbits in sympatholysis than in no-cold conditions, which helps conserving heat in the body in such source of stress as the arctic cold, and improves survival.

Keywords: rabbits; cold adaptation; sympatholysis; electrical stimulation of muscles; epinephrine; arterial adrenergic receptors.

To cite this article:

Ananov VN, Ananov GV, Torshin VI, Ananova OV. Impact of cold adaptation on reactivity of muscular arteries to epinephrine in functional sympatholysis. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2024;31(4):303–313. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco633895>

Received: 27.06.2024

Accepted: 16.11.2024

Published online: 04.12.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco633895>

寒冷适应对功能性交感溶解中肌肉动脉对肾上腺素反应的影响

Vladimir N. Ananov¹, Georgy V. Ananov², Vladimir I. Torshin³, Olga V. Ananov⁴¹ Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;² JSC "Pharmstandard", Moscow, Russia;³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;⁴ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

摘要

背景。肌肉收缩时，肌肉动脉的血流量会显著增加，这一现象被称为功能性交感溶解。虽然这一现象的机制已有多种解释，但在功能性交感溶解条件下及寒冷适应环境中，肾上腺素对动脉 α -肾上腺素能受体的药代动力学和药效学作用尚未被定量描述。

研究目的。评估30天寒冷适应对功能性交感溶解中肌肉动脉对肾上腺素反应性的影响。

材料与方法。实验在四组兔中进行：1. 对照组 (n=20)；2. 功能性交感溶解组 (n=15)，通过电刺激模拟肌肉收缩；3. 经历30天寒冷适应组 (n=15)；4. 经历寒冷适应后模拟功能性交感溶解组 (n=15)。寒冷适应通过每日在-10°C环境中冷却6小时建模。实验采用统一方法：在大腿动脉结扎所有吻合支后，通过恒定流量泵对肢体肌肉动脉进行血液灌注，并通过剂量-效应关系曲线在Lineweaver-Burk双倒数坐标下分析肾上腺素反应性。研究测定最大压力反应 (Pm) 和肾上腺素能受体的敏感性 (1/Km)。

结果。功能性交感溶解条件下，肾上腺素对动脉的收缩作用因肾上腺素能受体敏感性降低而减弱 (1/Km从 1.2 ± 6.7 降至 0.049 ± 0.0016 $1/\mu\text{g} \cdot \text{kg}$, $p < 0.05$)，但活跃肾上腺素能受体数量无显著变化 (Pm保持在 222.0 ± 6.7 mmHg)。寒冷适应条件下，压力型肾上腺素能受体数量显著增加 (从 222.0 ± 7.5 mmHg增至 312.5 ± 11.0 mmHg, $p < 0.05$)，导致功能性交感溶解作用减弱。然而，肾上腺素能受体的敏感性 (1/Km= 0.049 ± 0.0016 $1/\mu\text{g} \cdot \text{kg}$) 与适应前相比无显著变化 ($p > 0.05$)。

结论。寒冷环境中，功能性交感溶解现象依然存在，但较对照组有所减弱。寒冷适应后，由于肾上腺素能受体数量增加，肾上腺素在功能性交感溶解期间引发了更强的动脉收缩反应。这种适应机制可能有助于在寒冷环境中通过增强动脉收缩维持体内热量，提高生存能力。

关键词：兔子；寒冷适应；功能性交感溶解；肌肉电刺激；肾上腺素；动脉肾上腺素能受体。

引用本文：

Ananov VN, Ananov GV, Torshin VI, Ananov OV. 寒冷适应对功能性交感溶解中肌肉动脉对肾上腺素反应的影响. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2024;31(4):303–313. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco633895>

收到: 27.06.2024

接受: 16.11.2024

发布日期: 04.12.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Изучение механизмов адаптации организма к холоду является фундаментальной задачей науки [1]. Выживаемость организма при адаптации к холоду определяется механизмами регуляции сердечно-сосудистой системы, особенно её симпатическим отделом, и нейромедиаторами норэпинефрином и эpineфрином [2, 3]. Эpineфрин усиливает термогенез [4] в организме, суживает сосуды кожи и мышц, уменьшает теплоотдачу и способствует выживанию при холоде. В работающих мышцах эpineфрин значительно уменьшает своё прессорное действие, механизм которого мало изучен и называется симпатоллизом, или рабочей мышечной гиперемией [5]. Изучение процессов адаптации к холоду показало, что наиболее плохо переносятся человеком периоды незавершённой адаптации, которые длятся от одного дня до 15–20 дней действия холода, после 21–30 дней наступает полная адаптация к холоду [6]. Проблемы сохранения здоровья человека в условиях холодного климата в значительной мере определяются особенностями природных зон России, где около 65–70% территорий лежат в зоне вечной мерзлоты и где сосредоточены запасы полезных ископаемых [7].

В работе Л.Н. Маслова и Е.А. Вычужаниной [3] показано, что эpineфрин играет важную роль в адаптации к холоду, он усиливает калоригенный эффект в бурой жировой ткани, в скелетных мышцах. K.R. Kelly и соавт. [8] показали, что у здоровых мужчин до и после двухразовых арктических погружений (при температуре 3,3 °C) температура тела сохранялась, уровень эpineфрина и норэpineфрина значительно повышался как во времени, так и в течение дня опыта. Исследование Z. Sun и R. Cade [9] доказало, что симпатoadренальная система активируется при хроническом холодном воздействии, уровень эpineфрина значительно повышен у крыс, подвергшихся воздействию холода. Хроническое воздействие холода вызывало гипертонию у собак, кроликов, овец и молодых бычков [10]. Повышенное артериальное давление у крыс после семи недель воздействия холода не вернулось к прежнему уровню, даже после четырёх недель прекращения его действия. A.B. Hansen и соавт. [11] пришли к выводу, что α -адренергические рецепторы являются основным, но не исключительным механизмом, с помощью которого симпатическая вазоконстрикция ограничивает кровоток у людей во время физических упражнений.

Исследование J. van der Horst и соавт. [12] показало, что сужение сегментов бедренной артерии под действием агониста α_1 -адренорецепторов метоксамина было ослаблено у тренированных мышей по сравнению с нетренированными, что говорит об определённой инерции сохранения симпатолизиса после физической нагрузки.

Работа B. Saltin и S.P. Mortensen [13] показала, что ограничение притока крови к неактивным тканям направляет кровоток к областям с более высокой

метаболической потребностью. Во время максимальной физической тренировки приток крови к работающим мышцам может увеличиться в 50 раз, с 2–4 мл на 100 г мышцы в минуту в покое почти до 100 мл на 100 г мышцы в минуту во время тренировки [14].

Сосудорасширяющие реакции при симпатоллизисе опосредованы многими факторами, включая метаболиты, оксид азота, простагландины, АТФ, ионы водорода и другие [15]. Но физиологические механизмы регуляции позволяют сохранять адекватное артериальное давление при симпатоллизисе [16–18].

Следует отметить, что нет работ, которые бы количественно описывали изменение реактивности α -адренорецепторов артерий при симпатоллизисе на эpineфрин и при анализе изменений чувствительности адренорецепторов и их количества. Выявлено, что вообще нет ни одной публикации о реактивности α -адренорецепторов артерий мышц к эpineфрину при функциональном симпатоллизисе после холодной адаптации, чему и посвящена наша работа.

Цель исследования. Изучить влияние 30-суточной холодной адаптации на адренореактивность артериальных сосудов мышц к эpineфрину при функциональном симпатоллизисе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на кроликах (2,5–3,5 кг) под наркозом (гексенал в/в 30 мг/кг) при внутривенном введении гепарина (1000 ед./кг). Сформировали 4 группы кроликов: первая (N1) — контрольная (20 кроликов), вторая (N2) — на фоне симпатоллизиса с моделированием мышечного сокращения электростимуляцией (15 кроликов), третья (N3) — после 30 дней холодной адаптации (15 кроликов), четвертая (N4) — с моделированием мышечного сокращения электростимуляцией (симпатоллизис) после 30 суток холодной адаптации (15 кроликов). Моделирование адаптации к низким температурам проводили при ежедневном охлаждении по 6 ч при температуре –10 °C [19, 20]. Опыты проводили по однотипной методике: у всех кроликов через бедренную артерию [21], после перевязки всех анастомозов насосом постоянного расхода перфузировали кровью мышцы конечности. После введения восьми возрастающих доз эpineфрина перед перфузионным насосом в бедренную артерию по изменению перфузионного давления методом «доза-эффект» анализировали адренореактивность в двойных обратных координатах Lineweaver–Burk [19, 22]. Это позволило определить максимальную прессорную реакцию, которая характеризует количество активных адренорецепторов (Pm) и чувствительность (1/K) адренорецепторов к эpineфрину [22–25].

Введение восьми доз (от 0,5 мкг до 30,0 мкг на 1 кг массы животного) эpineфрина в русло перфузируемой насосом артерии вызывало повышение давления за счёт

активации α -адренорецепторов. Увеличение давления в бедренной артерии регистрировали датчиком давления фирмы «Моторола» МРХ5100DP и через аналогово-цифровой преобразователь (на базе ADS1286) постоянно вводили и записывали в компьютерную программу базы данных. Одновременно проводили аналоговую запись перфузионного давления на выходе насоса на самописец Line Recorder TZ4620. Для моделирования симпатолитизиса (рабочая мышечная гиперемия) через игольчатые электроды сокращали мышцы перфузируемой конечности при частоте 5 Гц, напряжении 10 вольт ($L=5$ мс) [16].

Эпинефрин вводили в бедренную артерию конечности перед насосом в следующих дозах: 0,5; 1,0; 2; 5; 10; 15; 20; 30 мкг на 1 кг веса животного. Дозы были подобраны экспериментально так, чтобы вызвать прессорную реакцию от 15 до 80% от максимальной, что рекомендуется в экспериментальной физиологии и фармакологии [26]. Повышение перфузионного давления после введения эпинефрина от исходного уровня оценивали как реакции прессорных α -адренорецепторов [27, 28] артерий. Это позволило по кривым «доза–эффект» оценить в динамике влияние симпатолитизиса на адренорецепторы артерий при голодовой адаптации.

Для изучения взаимодействия эпинефрина с α -адренорецепторами использовали постулаты [22,

25], что величина эффекта пропорциональна количеству комплексов «рецептор–медиатор» и одна молекула рецептора соединяется с одной молекулой активного вещества. Величина фармакологического эффекта прямо пропорциональна концентрации комплексов «лекарственное вещество–рецептор». Максимальный эффект происходит при оккупации 100% рецепторов [19, 22].

На рис. 1 представлен график в двойных обратных координатах Лайниувера–Берка, где по оси абсцисс доза эпинефрина в обратной величине ($1/D$) — $1/(\text{мкг/кг})$; по оси ординат — увеличение перфузионного давления P (мм рт. ст.) в обратной величине ($1/P$) на введенные 8 доз эпинефрина. Через 8 экспериментальных точек средних величин повышения перфузионного давления при восьми разных дозах эпинефрина методом наименьших двойных квадратов провели прямую, которая экстраполирована и при пересечении с осью ординат отсекает отрезок $1/P_m$, обратная величина которого пропорциональна и характеризует количество активных адренорецепторов артерий. Дальнейшая экстраполяция прямой «доза–эффект» на ось абсцисс отсекает отрезок $1/K_m$, который характеризует чувствительность взаимодействия эпинефрина с адренорецепторами артерий, обратная величина которого (K_m) есть доза, вызывающая 50% от максимального прессорного ответа ($1/2$ от P_m).

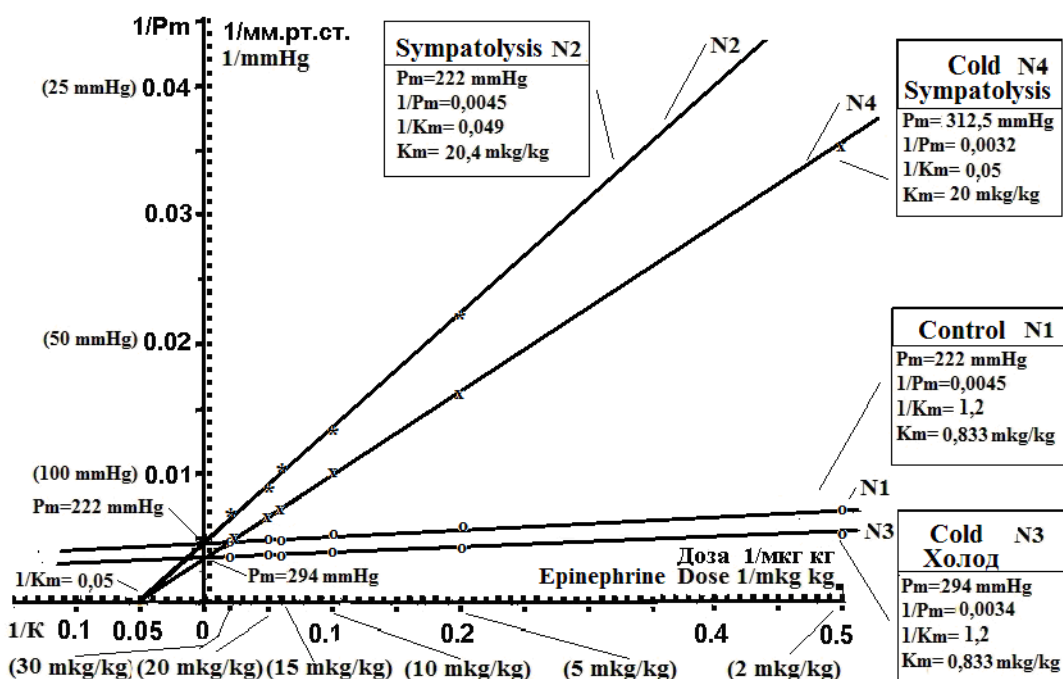


Рис. 1. Увеличение перфузионного давления в бедренной артерии в четырёх группах кроликов на 8 доз эпинефрина в контрольной группе животных (N1), кроликов при симпатолитизисе (N2), животных после 30 дней голодовой адаптации (N3), животных после 30 дней голодовой адаптации при симпатолитизисе (N4) в двойных обратных координатах Лайниувера–Берка. Ось абсцисс: доза эпинефрина в обратной величине $1/(\mu\text{г/кг})$, ось ординат: перфузионное давление в обратной величине $1/(\text{мм рт. ст.})$.

Fig. 1. Increase in perfusion pressure in the femoral artery in 4 groups of rabbits by 8 doses of epinephrine in the control group of animals (N1), rabbits during sympatholysis (N2), animals after 30 days of cold adaptation (N3), animals after 30 days of cold adaptation during sympatholysis (N4) in double inverse Lainiover–Burk coordinates. X-axis: epinephrine dose in reciprocal $1/(\mu\text{g/kg})$. Y-axis: perfusion pressure in reciprocal value $1/(\text{mmHg})$.

Таким образом, по восьми экспериментальным точкам «доза–эффект» (рис. 1) в двойных обратных координатах Лайниувера–Берка [19, 22, 23, 25] при проведении через них методом наименьших двойных квадратов прямой и её экстраполяции на ось ординат и абсцисс мы получаем обратную величину ($1/P_m$), при которой величина максимального сокращения артерий (100% возбуждения адренорецепторов) равна P_m (в мм рт. ст.). Также получаем величину чувствительности адренорецепторов к эпинефрину ($1/K_m$), обратная величина которой ($K_m = \text{мкг} \times \text{кг}$) равна дозе эпинефрина, вызывающей 50% от максимального сокращения артерий [11, 19].

Результаты исследований статистически обрабатывали с помощью программ Microsoft Excel 2016, Statistica 10. Для проверки нормальности распределения данных использовали критерии Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Полученные данные представлены в виде средних значений с ошибкой средней ($M \pm m$). Межгрупповые различия оценивали с помощью t -критерия Стьюдента и считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведённые исследования (табл. 1) в группах N1 и N2 показали, что у контрольных животных (N1) было достоверно ($p < 0,01$) намного большее повышение перфузионного давления на все 8 доз эпинефрина, чем при введении

эпинефрина на фоне электростимуляции мышц (рис. 2) при симпатоллизисе (N2). Прессорное действие эпинефрина на артерии конечности кролика при симпатоллизисе наиболее выражено при низких дозах эпинефрина, при увеличении доз различие уменьшалось.

При дозе вводимого эпинефрина 0,5 мкг/кг в перфузируемую бедренную артерию (N1) в контроле (рис. 2) давление увеличилось (см. табл. 1) на $83,0 \pm 2,1$ мм рт. ст. от исходного уровня, а при (N2) мышечной гиперемии — только на $5,0 \pm 0,2$ мм рт. ст. Значит, во время симпатоллизиса (рабочей мышечной гиперемии) прессорное действие эпинефрина уменьшилось в 17 раз (см. рис. 2). При дозе эпинефрина 1 мкг/кг в контроле (N1) давление возросло (рис. 2) на $121,0 \pm 1,7$ мм рт. ст., а во время симпатоллизиса (N2) увеличилось только на $10,50 \pm 0,24$ мм рт. ст., то есть было в 12 раз меньше.

При дальнейшем увеличении дозы эпинефрина до 30 мкг/кг наблюдалась такая же закономерность: при симпатоллизисе значительно уменьшалась прессорная реакция артерий, что увеличивало кровоток в работающих мышцах (см. табл. 1). При дозе эпинефрина 30 мкг/кг в контрольной группе (N1) давление возросло на $216,0 \pm 4,5$ мм рт. ст., а во время мышечной гиперемии (N2) увеличилось на $133,0 \pm 2,95$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), то есть было в 1,62 раза меньше (см. рис. 2).

Для установления механизмов этого различия действия эпинефрина на артерии в контроле и на фоне

Таблица 1. Активность α -адренорецепторов ($M \pm m$, мм рт. ст.) артерий конечности кролика на 8 доз эпинефрина в четырёх сериях опытов: в контроле (N1) 20 кроликов, при симпатоллизисе (N2) 15 кроликов, после 30 дней холодовой адаптации (N3) 15 кроликов, при симпатоллизисе на фоне 30 дней холодовой адаптации (N4) 15 кроликов

Table 1. Activity of $\alpha 1$ -adrenergic receptors ($M \pm m$, mmHg) of rabbit limb arteries to 8 doses of epinephrine in four series of experiments: control (N1) 20 rabbits, sympatholysis (N2) 15 rabbits, 30-day cold adaptation (N3) 15 rabbits, with sympatholysis against the background of 30 days of cold adaptation (N4) 15 rabbits

Серия Series	Группа Group	Доза, мкг/кг (Y) Dose (mcg/kg)							
		0,5 (Y)	1,0 (Y)	2,0 (Y)	5,0 (Y)	10 (Y)	15 (Y)	20 (Y)	30 (Y)
N1	Контроль (N1) Control (N1) (M1±m1)	83,0± 2,1	121,0± 1,7	157,0± 3,5	191,0± 4,2	205,0± 4,6	211,0± 5,1	213,0± 4,2	216,0± 4,5
N2	Симпатоллиз Sympatholysis (M2±m2)	5,0± 0,2*	10,5± 0,24*	20± 0,31*	44,0± 1,12*	74,0± 2,39*	95,0± 2,9*	110,5± 1,69*	133,0± 2,95*
N3	Холод 30 дней Cold 30 days (M3±m3)	110,0± 2,1*	160,0± 1,7*	207± 3,5*	252,0± 4,2*	271,0± 4,6*	278,0± 5,1*	282,0± 4,2*	286,0± 4,5*
N4	Холод 30 дней Cold 30 days При симпатоллизе Sympatholysis (M4±m4)	7,0± 0,19*#	14,0± 0,3*#	28± 1,0*#	62,0± 1,68*#	104,0± 2,4*#	133,0± 3,63*#	156,0± 1,85*#	187,0± 2,95*#

Примечание. * $p \leq 0,01$ — изменения достоверны к группе контроля (N1), # $p \leq 0,01$ — изменения достоверны к группе «холод 30 дней» (N3); ° $p \leq 0,05$ — изменения достоверны к группе «симпатоллизис» (N2).
Note. * $p \leq 0.01$ — changes are significant compared to Control (N1), # $p \leq 0.01$ — changes are significant for Cold 30 days (N3), ° $p \leq 0.05$ — changes are significant to Sympatholysis (N2).

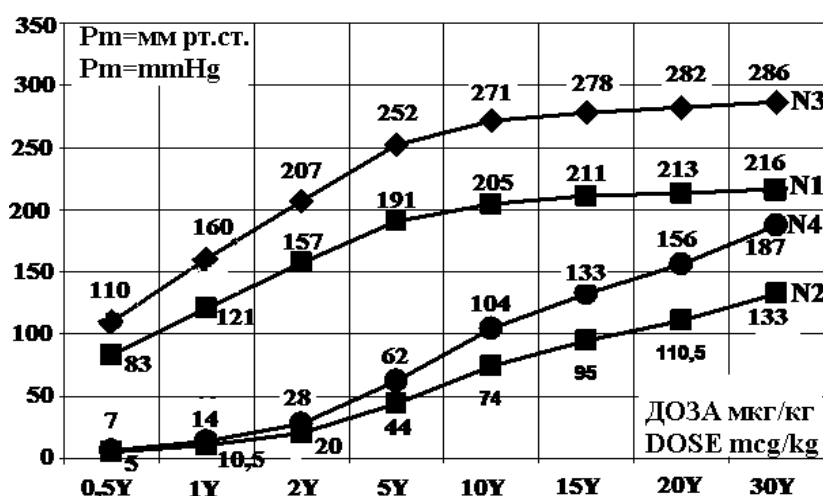


Рис. 2. Увеличение перфузионного давления в бедренной артерии в четырёх группах кроликов на 8 доз эпинефрина в контрольной группе животных (N1), кроликов при симпатоллизе (N2), животных после 30 дней холодовой адаптации (N3), животных после 30 дней холодовой адаптации при симпатоллизе (N4). Ось абсцисс: доза эпинефрина в мкг/кг (Y); ось ординат: увеличение перфузионного давления (мм рт. ст.). Все различия величин опытов при симпатоллизе (N2) и контроле (N1) достоверны ($p < 0,01$). Все различия величин опытов при симпатоллизе на фоне 30 дней холода (N4) и после 30 дней холода (N3) достоверны ($p < 0,01$). Данные опытов при симпатоллизе на фоне 30 дней холода (N4) и симпатоллизе (N2) достоверны при дозах эпинефрина от 2 мкг/кг до 30 мкг/кг ($p < 0,05$).

Fig. 2. Increase in perfusion pressure in the femoral artery in 4 groups of rabbits by 8 doses of epinephrine in the control group of animals (N1), rabbits during sympatholysis (N2), animals after 30 days of cold adaptation (N3), animals after 30 days of cold adaptation during sympatholysis (N4). X-axis: epinephrine dose in mcg/kg (Y), Y-axis: increase in perfusion pressure (mmHg). All differences in the experimental values during sympatholysis (N2) and control (N1) are significant ($p < 0.01$). All differences in the magnitude of the experiments during sympatholysis against the background of 30 days of cold (N4) and after 30 days of cold (N3) are significant ($p < 0.01$). Data from experiments with sympatholysis against the background of 30 days of cold (N4) and sympatholysis (N2) are reliable at doses of epinephrine from 2 μ g/kg to 30 μ g/kg ($p < 0.05$).

симпатоллизиса (см. рис. 1) провели кинетический анализ действия эпинефрина в двойных обратных координатах Лайниувера–Берка.

Построение графиков «доза–эффект» в двойных обратных координатах Лайниувера–Берка в контроле позволило методом экстраполяции (см. рис. 1) определить максимально возможную прессорную реакцию артерий на эпинефрин, где $P_m = 222,0 \pm 6,7$ мм рт. ст. ($1/P_m = 0,0045$ — обратная величина), которая достоверно не отличалась от $P_m = 222,0 \pm 7,5$ мм рт. ст. при симпатоллизисе. На рис. 1 видно, что симпатоллизис приводит к уменьшению чувствительности ($1/K_m$) адренорецепторов артерий в 24,3 раза с $1/K_m = 1,2 \pm 0,04$ в контроле до чувствительности $1/K_m = 0,049 \pm 0,0016$ при симпатоллизисе. Данные опыты показали, что на все дозы эпинефрина прессорная реакция бедренной артерии кролика при симпатоллизисе (N2) меньше контроля (N1) исключительно за счёт уменьшения чувствительности ($1/K_m$), так как количество адренорецепторов (P_m) не изменилось. Причём этот эффект более выражен на низкие дозы эпинефрина, чем на высокие. Это приводило к усилению кровотока в работающих мышцах, по сравнению с неработающими.

После холодовой адаптации в течение 30 дней (группа N3) прессорное действие эпинефрина на артерии при всех

дозах было больше (см. рис. 2), чем в контрольной группе без холода (N1). После холодовой адаптации симпатоллизис при мышечной работе сохранился (N4), но был достоверно меньше ($p < 0,05$), чем у животных (N2) без холодовой адаптации (см. табл. 1) при дозах от 2 мкг/кг до 30 мкг/кг; в дозах эпинефрина 0,5 мкг/кг и 1 мкг/кг различия были недостоверны (см. рис. 2).

При введении 0,5 мкг/кг эпинефрина в перфузируемую бедренную артерию у животных после 30 дней холода (группа N3) давление увеличилось на $110,0 \pm 2,1$ мм рт. ст. от исходного уровня, а после 30 дней холода (группа N4) на фоне симпатоллизиса — только на $7,0 \pm 0,19$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Значит, во время симпатоллизиса прессорное действие эпинефрина (на дозу 0,5 мкг/кг) уменьшилось в 15,7 раза.

При дозе эпинефрина 2 мкг/кг (30 дней холода) давление возросло (группа N3) на $207,0 \pm 3,5$ мм рт. ст., а во время (группа N4) симпатоллизиса — только на $28,0 \pm 1,0$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), то есть было в 7,4 раза меньше. При увеличении дозы эпинефрина с 5 мкг/кг до 30 мкг/кг такая закономерность сохранялась, достоверно при симпатоллизисе (группа N4) сокращение артерий у кроликов было меньше после 30 дней адаптации к холоду (группа N3).

При дозе эпинефрина 30 мкг/кг (30 дней холода) давление возросло (группа N3) на $286,0 \pm 4,5$ мм рт. ст.,

а во время (группа N4) симпатолизиса (30 дней холода) — на $187,00 \pm 2,95$ мм рт. ст., то есть было в 1,53 раза меньше ($p < 0,05$).

Анализ прессорной реакции артерий на эpineфрин на фоне 30 дней адаптации к холоду при симпатоллизисе (группа N4) показал, что при низких дозах эpineфрина симпатоллизис намного сильнее угнетал прессорную реакцию артерий, чем при высоких дозах. Если на низкие дозы эpineфрина при симпатоллизисе прессорная реакция артерий стала в 15,7 раза меньше, то на высокую дозу (30 мкг/кг) симпатоллизис уменьшал сокращение артерий только в 1,53 раза (см. табл. 1).

Физиологический анализ результатов опытов после холода «доза–эффект» провели в двойных обратных координатах Лайниувера–Берка (см. рис. 1). Результат показал, что чувствительность ($1/Km = 0,05 \pm 0,002$) при симпатоллизисе (N4) на фоне холодовой адаптации снизилась в 24 раза по сравнению с контролем (N1), где чувствительность $1/Km = 1,20 \pm 0,04$. Количество же активных α -адренорецепторов на фоне (группа N4) холода и симпатоллизиса ($Pm = 312,0 \pm 11,0$ мм рт. ст.) достоверно не отличалось от количества рецепторов ($Pm = 294,0 \pm 9,0$ мм рт. ст.) после (группа N3) холодовой адаптации ($p > 0,05$).

Проведённое исследование у кроликов (группа N3) на фоне 30-дневной холодовой адаптации реактивности артерий на восьми возрастающих дозах эpineфрина впервые показало, что симпатоллизис (группа N4) достоверно ($p < 0,05$) значительно уменьшает прессорное действие на эpineфрин при всех исследуемых дозах. Это приводило к усилению кровотока в работающих мышцах, по сравнению с неработающими.

Мы считаем, что на 30-й день холода теплопродукция достаточна, эpineфрин выполняет функцию резервного, спасающего от переохлаждения, гормона симпатической системы. При сильном холоде организм должен сохранять тепло и большие дозы эpineфрина (чем сильнее холод, тем больше концентрация в крови эpineфрина) сокращают артерии сильнее, чем низкие дозы, что способствует сохранению тепла тела.

ОБСУЖДЕНИЕ

Длительность холодовой адаптации позволяет говорить о стабилизации работы адаптационных функциональных систем организма. Так, в работе С.Г. Кривощёкова и соавт. [6] показано, что полная адаптация людей наступает уже через 21–30 дней действия холода. В нашей работе животные адаптировались к холоду 30 дней, что достаточно для полной адаптации. Другие авторы также указывают на значение сроков адаптации к холоду [9, 10]. Мы изучали действие холодовой адаптации на реактивность артерий, но оценивали реактивность артерий [21, 28] к эpineфрину более детально, используя

фармакокинетические и фармакодинамические методы анализа, в частности анализ в двойных обратных координатах Лайниувера–Берка [25–27], чего не делали другие авторы. Мы определяли количество активных адренорецепторов (Pm) и чувствительность ($1/K$) адренорецепторов к эpineфрину, что можно увидеть в ряде работ [19, 20, 22]. Но исследований по действию эpineфрина при симпатоллизисе на фоне адаптации к холоду не встретили, что говорит о новизне и актуальности нашей работы.

Есть исследования, в которых показано, что сужение сегментов бедренной артерии под действием агониста α_1 -адренорецепторов метоксамина ослаблено у тренированных мышей по сравнению с нетренированными, что говорит об определённой инерции сохранения симпатоллизиса после физической нагрузки [11, 12]. Но авторы не исследовали естественный нейромедиатор эpineфрин, как в нашей работе, не определяли количество и чувствительность рецепторов и влияние холодовой адаптации на симпатоллизис.

Мы не нашли ни одной работе, где бы при симпатоллизисе анализировалось уменьшение прессорного эффекта эpineфрина с увеличением его концентрации, как в нашем исследовании. Впервые мы оценили действие эpineфрина и механизмы симпатоллизиса до и после холодовой адаптации, таких работ в PubMed и других поисковых системах мы не нашли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доказано, что симпатоллизис функционирует у адаптированных к холоду кроликов, как и у кроликов в контроле без холода, но в меньших размерах. Симпатоллизис при включении электростимулятора и сокращении мышц привёл к значительному уменьшению сокращения артерий на эpineфрин исключительно за счёт механизмов уменьшения чувствительности адренорецепторов в 24,49 раза: с $1/Km = 1,2 \pm 6,7$ 1/(мкг/кг) в контрольной группе до $1/Km = 0,049 \pm 0,0016$ 1/(мкг/кг) при симпатоллизисе ($p < 0,05$), количество активных адренорецепторов при этом достоверно не изменилось ($Pm = 222,0 \pm 6,7$ в контроле, $Pm = 222,0 \pm 7,5$ при симпатоллизисе). Симпатоллизис как расширение артерий стал меньше у кроликов после холодовой адаптации за счёт увеличения количества прессорных адренорецепторов при холоде (до $Pm = 312,5 \pm 11,0$ мм рт. ст. с $Pm = 222,0 \pm 7,5$ мм рт. ст. у кроликов при симпатоллизисе без холода; $p < 0,05$). Чувствительность адренорецепторов к эpineфрину ($1/Km$) при симпатоллизисе до и на фоне холода достоверно ($p > 0,05$) не изменилась. Эpineфрин как гормон стресса у адаптированных к холоду кроликов при симпатоллизисе вызывает большее сокращение артерий, чем без холода, что способствует сохранению тепла в организме при сильном холоде как источнике стресса и улучшает выживание.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. В.Н. Ананьев — подготовка первого варианта статьи, работа над её улучшением, частичный статистический анализ, подготовка таблицы и графиков; Г.В. Ананьев и О.В. Ананьева — работа с базой данных, статистические расчёты, работа над текстом статьи; В.И. Торшин — улучшение текста статьи, утверждение окончательного варианта для направления в редакцию. 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. Работа поддержана программой фундаментальных исследований ГНЦ РФ — ИМБП РАН (тема FMFR-2024-0038).

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. V.N. Ananьев prepared the first version of the article, worked to improve it, carried out partial statistical analysis, prepared tables and graphs; G.V. Ananьев and O.V. Ananьева worked with the database, carried out statistical calculations, and worked on the text of the article; V.I. Torshin worked to improve the text of the article and approved the final version for submission to the editor. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work).

Funding source. The work was supported by the fundamental research program of the State Scientific Center of the Russian Federation — Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences (topic FMFR-2024-0038).

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян Н.А., Ермакова Н.В. Экологический портрет человека на Севере. Москва: КРУК, 1997.
2. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации. Новосибирск: Наука, 1980. EDN: RZYABH
3. Маслов Л.Н., Вычужанина Е.А. Роль симпатoadренальной системы в адаптации к холоду // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2015. Т. 101, № 2. С. 145–162. EDN: THWQIH
4. Пастухов Ю.Ф., Хаскин В.В. Адренергический контроль термогенеза при экспериментальной адаптации животных к холоду // Успехи физиологических наук. 1979. Т. 10, № 3. С. 121–144.
5. Dulaney C.S., Heidorn C.E., Singer T.J., McDaniel J. Mechanisms that underlie blood flow regulation at rest and during exercise // Adv Physiol Educ. 2023. Vol. 47, N 1. P. 26–36. doi: 10.1152/advan.00180.2022
6. Кривощёков С.Г., Леутин В.П., Чухрова М.Г. Психофизиологические аспекты незавершённых адаптации. Новосибирск, 1998. EDN: RNGKKD
7. Гудков А.Б., Теддер Ю.Р., Дёгтева Г.Н. Некоторые особенности физиологических реакций организма рабочих при экспедиционно-вахтовом методе организации труда в Заполярье // Физиология человека. 1996. Т. 22, № 4. С. 137–142. EDN: TYSRVZ
8. Kelly K.R., Pautz C.M., Palombo L.J., et al. Altered sympathoadrenal activity following cold-water diving // J Spec Oper Med. 2023. Vol. 23, N 3. P. 74–81. doi: 10.55460/T5CZ-JXVK
9. Sun Z., Cade R. Cold-induced hypertension and diuresis // J Therm Biol. 2000. Vol. 25, N 1-2. P. 105–109. doi: 10.1016/s0306-4565(99)00085-6
10. Shechtman O., Papanek P.E., Fregly M. Reversibility of cold-induced hypertension after removal of rats from cold // Can J Physiol Pharmacol. 1990. Vol. 68, N 7. P. 830–835. doi: 10.1139/y90-126
11. Hansen A.B., Moralez G., Romero S.A., et al. Mechanisms of sympathetic restraint in human skeletal muscle during exercise: role of α -adrenergic and nonadrenergic mechanisms // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2020. Vol. 319, N 1. P. H192–H202. doi: 10.1152/ajpheart.00208.2020
12. van der Horst J., Möller S., Kjeldsen S.A.S., et al. Functional sympatholysis in mouse skeletal muscle involves sarcoplasmic reticulum swelling in arterial smooth muscle cells // Physiol Rep. 2021. Vol. 9, N 23. P. e15133. doi: 10.14814/phy2.15133
13. Saltin B., Mortensen S.P. Inefficient functional sympatholysis is an overlooked cause of malperfusion in contracting skeletal muscle // J Physiol. 2012. Vol. 590, N 24. P. 6269–6275. doi: 10.1113/jphysiol.2012.241026
14. Burton D.A., Stokes K., Hall G.M. Physiological effects of exercise // Continuing Educ Anaesthesia Crit Care Pain. 2004. Vol. 4, N 6. P. 185–188. doi: 10.1093/bjaceaccp/mkh050
15. Sarelius I., Pohl U. Control of muscle blood flow during exercise: local factors and integrative mechanisms // Acta Physiol (Oxf). 2010. Vol. 199, N 4. P. 349–365. doi: 10.1111/j.1748-1716.2010.02129.x
16. Remensnyder J.P., Mitchell J.H., Sarnoff S.J. Functional sympatholysis during muscular activity. Observations on influence of carotid sinus on oxygen uptake // Circ Res. 1962. Vol. 11. P. 370–380. doi: 10.1161/01.RES.11.3.370
17. Joyner M.J., Casey D.P. Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise: a hierarchy of competing physiological needs // Physiol Rev. 2015. Vol. 95, N 2. P. 549–601. doi: 10.1152/physrev.00035.2013
18. Thomas G.D., Segal S.S. Neural control of muscle blood flow during exercise // J Appl Physiol (1985). 2004. Vol. 97, N 2. P. 731–738. doi: 10.1152/japplphysiol.00076.2004
19. Манухин Б.Н., Ананьева О.В., Ананьев В.Н. Изменения альфа1-адренергических и мускариновых холинергических реакций артериального давления у кролика в процессе адап-

- тации к холоду // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2006. Т. 92, № 3. С. 308–317. EDN: HTGIXV
20. Ананьев В.Н., Ананьев Г.В., Ананьева О.В. Значение адренорецепторов артерий при симпатоллизисе в регуляции кровотока в работающих мышцах // Человек. Спорт. Медицина. 2023. Т. 23, № 2. С. 61–68. EDN: ILACTH doi: 10.14529/hsm230208
 21. Хаютин В.М. Сосудодвигательные рефлексы. Москва: Наука, 1964.
 22. Манухин Б.Н. Физиология адренорецепторов. Москва: Наука, 1968.
 23. Lineweaver H., Burk D. The Determination of Enzyme Dissociation Constants // Journal of the American Chemical Society. 1934. Vol. 56, N 3. P. 658–666. doi: 10.1021/ja01318a036
 24. Варфоломеев С.Д., Гуревич К.Г. Биокинетика. Практический курс. Москва: Фаир-Пресс, 1999. EDN: YLWARF
 25. Корниш-Боуден Э. Основы ферментативной кинетики. Москва: Мир, 1979.
 26. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. Волгоград: Семь ветров, 1999. EDN: PFIAIK
 27. Авдонин П.В., Ткачук В.А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. Москва: Наука, 1994.
 28. Галенко-Ярошевский П.А., Аджиенко Л.М., Бобров В.А., и др. Фармакологическая регуляция тонуса сосудов. Москва: РАМН, 1999. EDN: RDSPQF

REFERENCES

1. Aghajanyan NA, Ermakova NV. Ecological portrait of a man in the North. Moscow: KRUK; 1997. (In Russ.)
2. Kaznacheev V.P. Modern aspects of adaptation. Novosibirsk: Nauka; 1980. (In Russ.) EDN: RZYABH
3. Maslov LN, Vychuzhanina EA. Role of sympatho-adrenomedullar system in adaptation to cold. *Russian Journal of Physiology*. 2015;101(2):145–162. EDN: THWQIH
4. Pastukhov YuF, Khaskin VV. Adrenergic control of thermogenesis during experimental adaptation of animals to cold. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 1979. Vol. 10, N 3. P. 121–144.
5. Dulaney CS, Heidorn CE, Singer TJ, McDaniel J. Mechanisms that underlie blood flow regulation at rest and during exercise. *Adv Physiol Educ*. 2023;47(1):26–36. doi: 10.1152/advan.00180.2022
6. Krivoshchekov SG, Leutin VP, Chukhrova MG. Psychophysiological aspects of incomplete adaptation. Novosibirsk; 1998. (In Russ.) EDN: RNGKKD
7. Gudkov AB, Tedder YuR, Dyogteva GN. Some features of the physiological reactions of workers' bodies during the expeditionary-rotational method of labor organization in the Arctic. *Fiziologiya Cheloveka*. 1996;22(4):137–142. EDN: TYSRVZ
8. Kelly KR, Pautz CM, Palombo LJ, et al. Altered sympathoadrenal activity following cold-water diving. *J Spec Oper Med*. 2023;23(3):74–81. doi: 10.55460/T5CZ-JXVK
9. Sun Z, Cade R. Cold-induced hypertension and diuresis. *J Therm Biol*. 2000;25(1–2):105–109. doi: 10.1016/s0306-4565(99)00085-6
10. Shechtman O, Papanek PE, Fregly M. Reversibility of cold-induced hypertension after removal of rats from cold. *Can J Physiol Pharmacol*. 1990;68(7):830–835. doi: 10.1139/y90-126
11. Hansen AB, Morales G, Romero SA, et al. Mechanisms of sympathetic restraint in human skeletal muscle during exercise: role of α -adrenergic and nonadrenergic mechanisms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;319(1):H192–H202. doi: 10.1152/ajpheart.00208.2020
12. van der Horst J, Möller S, Kjeldsen SAS, et al. Functional sympatholysis in mouse skeletal muscle involves sarcoplasmic reticulum swelling in arterial smooth muscle cells. *Physiol Rep*. 2021;9(23):e15133. doi: 10.14814/phy2.15133
13. Saltin B, Mortensen SP. Inefficient functional sympatholysis is an overlooked cause of malperfusion in contracting skeletal muscle. *J Physiol*. 2012. Vol. 590, N 24. P. 6269–6275. doi: 10.1113/jphysiol.2012.241026
14. Burton DA, Stokes K, Hall GM. Physiological effects of exercise. *Continuing Educ Anaesthesia Crit Care Pain*. 2004. Vol. 4, N 6. P. 185–188. doi: 10.1093/bjaceaccp/mkh050
15. Sarelus I, Pohl U. Control of muscle blood flow during exercise: local factors and integrative mechanisms. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010;199(4):349–365. doi: 10.1111/j.1748-1716.2010.02129.x
16. Remensnyder JP, Mitchell JH, Sarnoff SJ. Functional sympatholysis during muscular activity. Observations on influence of carotid sinus on oxygen uptake. *Circ Res*. 1962;11:370–380. doi: 10.1161/01.RES.11.3.370.
17. Joyner MJ, Casey DP. Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise: a hierarchy of competing physiological needs. *Physiol Rev*. 2015;95(2):549–601. doi: 10.1152/physrev.00035.2013
18. Thomas GD, Segal SS. Neural control of muscle blood flow during exercise. *J Appl Physiol (1985)*. 2004;97(2):731–738. doi: 10.1152/jappphysiol.00076.2004
19. Manukhin BN, Ananieva OV, Ananiev VN. Changes of α 1-adrenergic and muscarinic cholinergic responses of arterial blood pressure in the rabbit during adaptation to cold. *Russian Journal of Physiology*. 2006;92(3):308–317. EDN: HTGIXV
20. Ananov VN, Ananov GV, Ananov OV. The importance of arterial adrenoceptors in sympatholysis in the regulation of blood flow in working muscles. *Human. Sport. Medicine*. 2023;23(2):61–68. EDN: ILACTH doi: 10.14529/hsm230208
21. Khayutin VM. Vasomotor reflexes. Moscow: Nauka; 1964. (In Russ.)
22. Manukhin BN. Physiology of adrenoceptors. Moscow: Nauka; 1968. (In Russ.)
23. Lineweaver H, Burk D. The determination of enzyme dissociation constants. *Journal of the American Chemical Society*. 1934;56(3):658–666. doi: 10.1021/ja01318a036
24. Varfolomeev SD, Gurevich KG. Biokinetics. Practical course. Moscow: Fair Press; 1999. EDN: (In Russ.) YLWARF
25. Cornish-Bowden E. Fundamentals of enzymatic kinetics. Moscow: Mir; 1979. (In Russ.)
26. Sergeev PV, Shimanovsky NL, Petrov VI. Receptors of physiologically active substances. Volgograd: Seven Winds; 1999. (In Russ.) EDN: PFIAIK
27. Avdonin PV, Tkachuk VA. Receptors and intracellular calcium. Moscow: Nauka; 1994. (In Russ.)

28. Galenko-Yaroshevsky PA, Adzienko LM, Bobrov VA, et al. Pharmacological regulation of vascular tone. Moscow: RAMN; 1999. (In Russ.) EDN: RDSPQF

ОБ АВТОРАХ

***Ананьев Владимир Николаевич**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 123007, Москва, Хорошевское шоссе, д. 76;
ORCID: 0000-0002-4679-6441;
eLibrary SPIN: 1718-8446;
e-mail: noradrenalin1952@mail.ru

Ананьев Георгий Владимирович;
ORCID: 0009-0005-4287-8430;
eLibrary SPIN: 4845-8340;
e-mail: gvananiev@pharmstd.ru

Торшин Владимир Иванович, д-р биол. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-3950-8296;
eLibrary SPIN: 8602-3159;
e-mail: vtorshin@mail.ru

Ананьева Ольга Васильевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-0672-9164;
eLibrary SPIN: 1239-5484;
e-mail: olvasan@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Vladimir N. Ananев**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
address: 76 Khoroshevskoe Highway, 123007 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-4679-6441;
eLibrary SPIN: 1718-8446;
e-mail: noradrenalin1952@mail.ru

Georgiy V. Ananев;
ORCID: 0009-0005-4287-8430;
eLibrary SPIN: 4845-8330;
e-mail: gvananiev@pharmstd.ru

Vladimir I. Torshin, Dr. Sci. (Biology), Professor;
ORCID: 0000-0002-3950-8296;
eLibrary SPIN: 8602-3159;
e-mail: vtorshin@mail.ru

Olga V. Ananeva, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-0672-9164;
eLibrary SPIN: 1239-5484;
e-mail: olvasan@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco635357>

Использование искусственного интеллекта для прогнозирования и предотвращения неонкологической смертности у онкологических больных: протокол исследования АРИЛИС

М.Ю. Вальков^{1, 2}, А.М. Гржибовский^{1, 3, 4}, А.В. Кудрявцев¹, М.А. Богданов¹, Д.В. Богданов^{1, 2}, А.А. Дяченко¹, В.Ю. Чернина⁵, М.Г. Беляев⁵, Ф.Р. Яушев^{5, 6}, Е.В. Панина⁵, М.А. Донскова⁵, Е.А. Соболева⁵, М.В. Басова⁵, М.Е. Писов⁵, М.Н. Дугова⁵, Е.А. Петраш⁵, Р.Р. Гареева⁵, А.Е. Шевцов⁵, В.В. Вольман⁵, З.Г.-М. Берикханов⁷, С.Н. Авдеев⁷, Н.С. Серова⁷, М.И. Секачева⁷, Я.И. Ашихмин⁸, Ж.Е. Белая⁹, В.В. Омеляновский⁸, М.Ю. Гончаров^{5, 10}, А.С. Герштанский¹, В.А. Гомболевский^{5, 7, 10}

¹ Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия;

² Архангельский клинический онкологический диспансер, Архангельск, Россия;

³ Северный (Арктический) федеральный университет им. М.В. Ломоносова, Архангельск, Россия;

⁴ Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия;

⁵ ООО «АЙРА Лабс», Москва, Россия;

⁶ Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный, Россия;

⁷ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия;

⁸ Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи, Москва, Россия;

⁹ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия;

¹⁰ Институт искусственного интеллекта, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Цель. Представление исследования АРИЛИС, направленного на оценку возможностей использования искусственного интеллекта для анализа данных компьютерной томографии грудной клетки с целью предсказания и предотвращения неонкологической смертности у больных раком.

Материал и методы. В когортное исследование будут включены больные злокачественными новообразованиями, диагностированными в Архангельской области в 2019–2023 гг. В качестве контрольных групп планируется использовать больных COVID-19 с пневмонией, больных с общесоматической патологией, а также популяционную выборку исследования «Узнай своё сердце». Данные компьютерной томографии грудной клетки всех участников будут обработаны мультитаргетным алгоритмом искусственного интеллекта компании IRA Labs с целью поиска и количественной оценки КТ-признаков сердечно-сосудистой, лёгочной и костной патологии. С даты обработки данных компьютерной томографии грудной клетки с помощью мультитаргетного алгоритма искусственного интеллекта участники исследования будут наблюдаться на предмет выявления новых клинических диагнозов и смертности от всех причин.

Ожидаемые результаты. В ходе исследования будет определена распространённость КТ-признаков патологии сердечно-сосудистой, лёгочной и костной систем у онкологических пациентов в сравнении с популяционной выборкой, оценена частота сердечно-сосудистых, лёгочных и костных событий и смерти от всех причин у больных раком в сравнении с контрольными группами, определён потенциал мультитаргетного алгоритма искусственного интеллекта IRA Labs в оценке и реклассификации оцениваемых рисков у больных злокачественными новообразованиями и создан программный продукт для применения мультитаргетного алгоритма искусственного интеллекта в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: злокачественные новообразования; искусственный интеллект; КТ органов грудной клетки; предикторы неонкологической смертности; модели риска смерти.

Как цитировать:

Вальков М.Ю., Гржибовский А.М., Кудрявцев А.В., Богданов М.А., Богданов Д.В., Дяченко А.А., Чернина В.Ю., Беляев М.Г., Яушев Ф.Р., Панина Е.В., Донскова М.А., Соболева Е.А., Басова М.В., Писов М.Е., Дугова М.Н., Петраш Е.А., Гареева Р.Р., Шевцов А.Е., Вольман В.В., Берикханов З.Г.-М., Авдеев С.Н., Серова Н.С., Секачева М.И., Ашихмин Я.И., Белая Ж.Е., Омеляновский В.В., Гончаров М.Ю., Герштанский А.С., Гомболевский В.А. Использование искусственного интеллекта для прогнозирования и предотвращения неонкологической смертности у онкологических больных: протокол исследования АРИЛИС // Экология человека. 2024. Т. 31, № 4. С. 314–330. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco635357>

Рукопись поступила: 23.08.2024

Рукопись одобрена: 23.10.2024

Опубликована online: 18.11.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco635357>

Using artificial intelligence to predict and prevent non-cancer mortality in patients with cancer: ARILIS study protocol

Mikhail Yu. Valkov^{1, 2}, Andrej M. Grjibovski^{1, 3, 4}, Alexander V. Kudryavtsev¹, Maxim A. Bogdanov¹, Dmitriy V. Bogdanov^{1, 2}, Andrey A. Dyachenko¹, Valeria Yu. Chernina⁵, Mikhail G. Belyaev⁵, Farukh R. Yaushev^{5, 6}, Elena V. Panina⁵, Maria A. Donskova⁵, Evgenia A. Soboleva⁵, Maria V. Basova⁵, Maxim E. Pisov⁵, Maria N. Dugova⁵, Ekaterina A. Petrash⁵, Regina R. Gareeva⁵, Alexey E. Shevtsov⁵, Vilgelm V. Volman⁵, Zelimhan G.-M. Berikhanov⁷, Sergey N. Avdeev⁷, Natalya S. Serova⁷, Marina I. Sekacheva⁷, Yaroslav I. Ashikhmin⁸, Zhanna E. Belaya⁹, Vitaly V. Omelyanovskiy⁸, Mikhail Yu. Goncharov^{5, 10}, Aleksandr S. Gershtanskiy¹, Victor A. Gomboleviskiy^{5, 7, 10}

¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

² Arkhangelsk Regional Oncological Dispensary, Arkhangelsk, Russia;

³ Northern (Arctic) Federal University n.a. M.V. Lomonosov, Arkhangelsk, Russia;

⁴ M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia;

⁵ JSC "IRA Labs", Moscow, Russia;

⁶ Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia;

⁷ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

⁸ Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Moscow, Russia;

⁹ Endocrinology Research Center, Moscow, Russia;

¹⁰ Artificial Intelligence Research Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

AIM: To present the ARILIS study aimed at assessing the use of artificial intelligence to analyze chest computed tomography (CT) data to predict and prevent non-cancer mortality in patients with cancer.

MATERIAL AND METHODS: This cohort study will include patients with cancer diagnosed in the Arkhangelsk region (AR) within the 2019–2023 period. The COVID-19 patients with pneumonia, patients with general medical conditions, and the population of the Know Your Heart Study are planned to be enrolled as control groups. To detect and quantify the CT signs of the cardiovascular, pulmonary, and bone disorders, the thoracic CT scans of all the subjects will be processed using the multi-targeted AI algorithm provided by the IRA Labs company. From the date of processing of the thoracic CT scans using the multi-targeted AI algorithm, the study subjects will be followed for new clinical diagnoses and all-cause mortality.

EXPECTED RESULTS: The study will determine the prevalence of CT signs of the cardiovascular, pulmonary, and bone disorders in patients with cancer compared with the Know Your Heart Study population sample. It will also assess the incidence of cardiovascular, pulmonary, and bone events and all-cause mortality in patients with cancer compared with control groups, explore the potential of the IRA Labs' multi-targeted AI algorithm in the assessment and reclassification of assessed risks in patients with cancer, and provide a software product for using mtIA in healthcare practice.

Keywords: cancer; artificial intelligence; chest CT; predictors of non-cancer mortality; death risk models.

To cite this article:

Valkov MYu, Grjibovski AM, Kudryavtsev AV, Bogdanov MA, Bogdanov DV, Dyachenko AA, Chernina VYu, Belyaev MG, Yaushev FR, Panina EV, Donskova MA, Soboleva EA, Basova MV, Pisov ME, Dugova MN, Petrash EA, Gareeva RR, Shevtsov AE, Volman VV, Berikhanov ZGM, Avdeev SN, Serova NS, Sekacheva MI, Ashikhmin YI, Belaya ZE, Omelyanovskiy VV, Goncharov MYu, Gershtanskiy AS, Gomboleviskiy VA. Using artificial intelligence to predict and prevent non-cancer mortality in patients with cancer: ARILIS study protocol. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2024;31(4):314–330.

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco635357>

Received: 23.08.2024

Accepted: 23.10.2024

Published online: 18.11.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco635357>

利用人工智能预测和预防癌症患者非肿瘤相关死亡率：ARILIS研究方案

Mikhail Yu. Valkov^{1,2}, Andrej M. Grijbovski^{1,3,4}, Alexander V. Kudryavtsev¹, Maxim A. Bogdanov¹, Dmitriy V. Bogdanov^{1,2}, Andrej A. Dyachenko¹, Valeria Yu. Chernina⁵, Mikhail G. Belyaev⁵, Farukh R. Yaushev^{5,6}, Elena V. Panina⁵, Maria A. Donskova⁵, Evgenia A. Soboleva⁵, Maria V. Basova⁵, Maxim E. Pisov⁵, Maria N. Dugova⁵, Ekaterina A. Petrash⁵, Regina R. Gareeva⁵, Alexey E. Shevtsov⁵, Vilgelm V. Volman⁵, Zelimhan G.-M. Berikhanov⁷, Sergey N. Avdeev⁷, Natalya S. Serova⁷, Marina I. Sekacheva⁷, Yaroslav I. Ashikhmin⁸, Zhanna E. Belaya⁹, Vitaly V. Omelyanovskiy⁸, Mikhail Yu. Goncharov^{5,10}, Aleksandr S. Gershtanskiy¹, Victor A. Gomboleviskiy^{5,7,10}

¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

² Arkhangelsk Regional Oncological Dispensary, Arkhangelsk, Russia;

³ Northern (Arctic) Federal University n.a. M.V. Lomonosov, Arkhangelsk, Russia;

⁴ M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia;

⁵ JSC "IRA Labs", Moscow, Russia;

⁶ Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia;

⁷ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

⁸ Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Moscow, Russia;

⁹ Endocrinology Research Center, Moscow, Russia;

¹⁰ Artificial Intelligence Research Institute, Moscow, Russia

摘要

研究目的。本文介绍ARILIS (Analysis of Risks with Intelligent Laboratory Innovative System) 研究，旨在评估人工智能分析胸部CT数据的能力，以预测和预防癌症患者的非肿瘤相关死亡率。

材料与方法。本研究为队列研究，将纳入2019至2023年期间在阿尔汉格尔斯克州确诊的恶性肿瘤患者。研究还计划将COVID-19肺炎患者、全身性疾病患者及“了解你的心脏”研究中的人群样本作为对照组。所有参与者的胸部CT数据将使用IRA LABS公司的多目标人工智能算法进行处理，以发现并量化心血管、肺部及骨骼系统病变的CT征象。从CT数据处理之日起，参与者将接受随访，追踪新发临床诊断及全因死亡情况。

预期结果。确定癌症患者中心血管、肺部和骨骼系统病变的CT征象流行率，并与人群样本进行比较；评估癌症患者心血管、肺部和骨骼事件的发生率及全因死亡率，并与对照组进行比较；确定IRA LABS多目标人工智能算法在评估及重新分类癌症患者风险中的应用潜力；开发适用于实际医疗实践的多目标人工智能算法软件产品。

关键词：恶性肿瘤；人工智能；胸部CT；非肿瘤相关死亡预测因子；死亡风险模型。

引用本文：

Valkov MYu, Grijbovski AM, Kudryavtsev AV, Bogdanov MA, Bogdanov DV, Dyachenko AA, Chernina VYu, Belyaev MG, Yaushev FR, Panina EV, Donskova MA, Soboleva EA, Basova MV, Pisov ME, Dugova MN, Petrash EA, Gareeva RR, Shevtsov AE, Volman VV, Berikhanov ZGM, Avdeev SN, Serova NS, Sekacheva MI, Ashikhmin YI, Belaya ZE, Omelyanovskiy VV, Goncharov MYu, Gershtanskiy AS, Gomboleviskiy VA.

利用人工智能预测和预防癌症患者非肿瘤相关死亡率：ARILIS研究方案. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2024;31(4):314–330.

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco635357>

收到: 23.08.2024

接受: 23.10.2024

发布日期: 18.11.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Злокачественные новообразования (ЗНО) занимают второе место по частоте причин смерти среди онкологических пациентов как в мире, так и в России, уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям [1]. Однако за последние десятилетия достигнут значительный прогресс в области хирургического, лучевого и лекарственного лечения рака, что позволяет успешно лечить большее число пациентов. Это приводит к уменьшению онкологической смертности [2, 3] и увеличению опухолеспецифической выживаемости при большинстве видов рака во всём мире [4–6].

В эпидемиологическом исследовании N.G. Zaorsky и соавт. [7] представлены данные американской популяционной базы SEER и показано, что значительная часть онкологических больных погибает от неонкологической патологии. Причины смерти, не связанные с ЗНО, составляют более половины случаев и являются наиболее частыми у пациентов с раком толстой и прямой кишки, мочевого пузыря, почек, эндометрия, молочной железы, простаты и яичек. Из этих случаев 40% обусловлены сердечно-сосудистыми заболеваниями. Относительный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в 2–6 раз выше по сравнению с неонкологической популяцией того же возраста [7]. В исследовании Л.Е. Вальковой и соавт. на основе данных Архангельского областного регистра рака смертность онкологических пациентов от неонкологических причин составляла от 31,1% до 60,9% от специфической смертности при раке предстательной железы у мужчин и при раке толстой и прямой кишки, молочной железы и почек у женщин [8].

Вклад различных причин в общую смертность изменяется. За 25 лет, с 1981–1985 по 2006–2010 гг., в странах с очень высоким уровнем человеческого развития смертность от сердечно-сосудистых заболеваний уменьшилась на 53%, снизившись с 642 до 301 случая на 100 000 человек. В то же время смертность от рака сократилась на 17% — с 371 до 308 случаев на 100 000 человек. Аналогичные, но менее выраженные изменения наблюдаются и в странах со средним и высоким индексом человеческого развития [9].

Скрининг сердечно-сосудистых заболеваний, направленный на предотвращение смертности, главным образом базируется на непрямых индикаторах. Например, индекс SCORE использует для этого возраст, пол, уровень артериального давления, курение, уровень холестерина в крови, а также факт проживания в стране высокого/низкого риска [10]. При этом SCORE неточно предсказывает сердечно-сосудистые события [11, 12] и плохо коррелирует с уровнем коронарного кальция, определённого по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ГК) [13].

Мультитаргетный алгоритм искусственного интеллекта (мтИИ), созданный ООО «АЙРА Лабс», по данным КТ

органов ГК позволяет одновременно определить признаки до 10 различных патологий, включая расширение/аневризму аорты и расширение лёгочного ствола, индекс коронарного кальция, повышенный объём эми- и паракардиального жира, эмфизему, лёгочные узлы и признаки остеопороза (компрессионные переломы и снижение минеральной плотности тел позвонков). Такие находки на КТ ГК, выполненных онкологическим пациентам в связи с основными диагнозами, могут характеризоваться как случайные, не определённые врачами ранее [14]. При этом такие случайные находки нередко имеют важное прогностическое значение, требуют дополнительных обследований и медицинских вмешательств. Независимые тестирования на закрытых датасетах, проведённые в рамках Московского эксперимента, подтверждают высокую предсказательную точность диагностики с помощью мтИИ (площадь под характеристической (ROC) кривой от 0,96 до 1,00). Заключение, полученные с использованием мтИИ, позволяют существенно уменьшить число случаев пропуска патологий [15].

Архангельское исследование по влиянию мультицелевого искусственного Интеллекта для КТ на снижение неонкологических Летальных Исходов у больных раком (сокр. — АРИЛИС) ставит целью изучение потенциала внедрения разработанного ООО «АЙРА Лабс» мтИИ для анализа КТ органов ГК в клиническую практику с целью прогнозирования и предотвращения смертности от неонкологических заболеваний у онкологических больных.

Задачи исследования:

- сравнение количества и выраженности КТ-признаков сердечно-сосудистой, лёгочной и костной патологии, выявленных с помощью мтИИ у онкологических пациентов и в контрольных группах;
- оценка влияния КТ-признаков сердечно-сосудистой, лёгочной и костной патологии, выявленных на КТ ГК с помощью мтИИ (случайных находок), на частоту и стадии клинических диагнозов, впервые установленных онкологическим пациентам в течение года после применения мтИИ;
- оценка связи обнаруженных с помощью мтИИ случайных находок с пятилетним риском смерти (с учётом причин) у онкологических пациентов;
- создание программного продукта, обеспечивающего возможность и удобство применения мтИИ в клинической практике в целях повышения точности классификации и последующей коррекции рисков.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Тип исследования

Исследование планируется провести в четыре этапа (рис. 1).

Первый этап — оценка распределения выявленных с помощью мтИИ случайных находок КТ-признаков

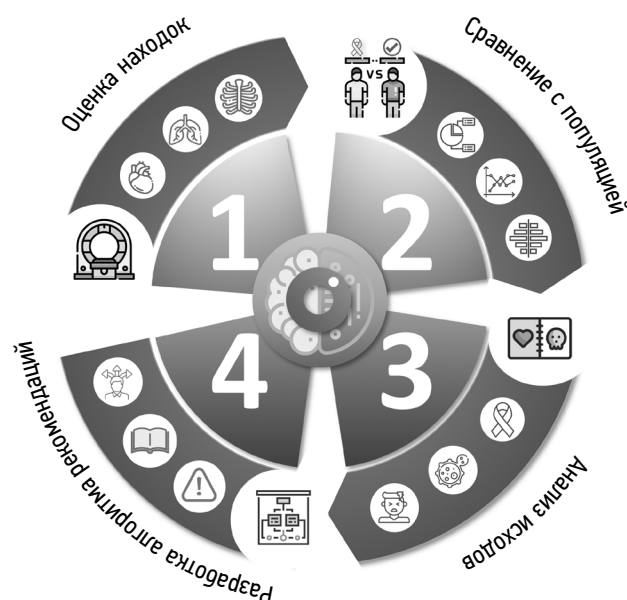


Рис. 1. Схематичное изображение этапов проекта.

Fig. 1. Schematic representation of the project stages.

сердечно-сосудистой, лёгочной и костной патологии у онкологических больных.

Второй этап — сравнение частоты и распределения случайных находок КТ-признаков сердечно-сосудистой, лёгочной и костной патологии в группе онкологических больных и в контрольных группах.

Первый и второй этапы будут выполнены в формате поперечного исследования.

Третий этап — изучение частоты и стадии клинических диагнозов, впервые установленных онкологическим пациентам в течение года после применения мТИИ, а также оценка связи обнаруженных с помощью мТИИ случайных находок и установленных на их основании новых клинических диагнозов с не менее чем пятилетним риском смерти.

На этом этапе также планируется провести сравнение количества и стадии новых клинических диагнозов неонкологической патологии, установленных в течение одного года в двух группах онкологических больных, образованных путём стратифицированной по возрасту рандомизации, в одной из которых будет применяться мТИИ для анализа данных КТ ГК, в другой — не будет применяться. Эти две группы онкологических больных также будут сравниваться на предмет не менее чем пятилетнего риска смерти.

Данный этап будет выполнен в формате двустороннего когортного исследования, включающего ретроспективный (исторический) и проспективный сбор данных об интересующих исходах.

Четвёртый этап — определение алгоритмов действий по предотвращению смертности больных от неонкологической патологии на основании случайных находок мТИИ и разработка программного продукта с функциями

высокоточной автоматизированной классификации рисков, формирования рекомендаций по их коррекции.

Исследуемая популяция

В исследование предполагается включить сплошную популяцию больных с установленным диагнозом ЗНО, проходивших обследование с использованием КТ ГК и лечение в государственном бюджетном учреждении здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер» (АКОД) в 2019–2023 гг. В качестве контрольных групп планируется использовать больных COVID-19 с пневмонией, больных с общесоматической патологией, а также когорту исследования «Узнай своё сердце» (УСС) с использованием данных КТ ГК для каждой из них.

Другими условиями включения будут следующие:

- 1) возраст больных старше 18 лет;
- 2) формат DICOM для изображений КТ;
- 3) охват всей ГК и верхнего отдела брюшной полости областью исследования КТ;
- 4) компьютерный томограф не менее чем 32-срезовый;
- 5) для онкологических больных наличие страхового номера индивидуального лицевого счёта (СНИЛС) для объединения проанализированных данных с базой данных Архангельского областного канцер-регистра (АОКР).

Из анализа будут исключены следующие случаи:

- 1) возраст больных младше 18 лет;
- 2) отсутствие возможности обработки данных КТ алгоритмом искусственного интеллекта;
- 3) технические искажения данных КТ (толщина среза более 1,5 мм, неполный охват области сканирования, сильные двигательные артефакты и т.д.), не позволяющие достоверно выявить патологии.

Исходя из ежегодного количества проводимых исследований, предполагаемое количество включённых онкологических больных составит 18 000.

Процедуры сбора данных (выбранные инструменты и методы измерений, КТ, МРТ и др.)

На первом этапе исследования для оценки распределения случайных находок индикаторов сердечно-сосудистой и лёгочной патологии у онкологических больных будут выполнены определённые действия.

Из центрального архива медицинских изображений АКОД будут извлечены все серии КТ органов ГК онкологических больных с 2019 по 2023 г.

Обезличенные сетки с номером СНИЛС в качестве ключа будут направлены по защищённому каналу в компанию «АЙРА Лабс» и обработаны алгоритмом мТИИ Chest-IRA с определением качественных и количественных характеристик выявленной патологии.

Результаты обработки КТ мТИИ в виде таблиц Excel будут направлены по защищённому каналу в АОКР.

По ключу СНИЛС направленные из «АЙРА Лабс» базы данных с результатами обработки мТИИ будут объединены с базами данных АОКР. Для реализации задач первого и последующего этапов исследования из регистра рака будут извлечены следующие переменные: пол, возраст, место жительства (город/село), дата установления диагноза, топографический и морфологический коды ЗНО, стадия ЗНО, а также сведения о дате и причине смерти.

Будет изучена частота находок искусственного интеллекта на КТ (табл. 1) и оценено их распределение по возрасту, полу, топографии рака. Частота находок в когорте больных раком будет сравнена с таковой во внешних доступных сетях данных.

Протокол КТ

Протокол сканирования будет выбран из стандартного списка протоколов, установленных производителем на томографах. В исследование будут включены сканирования, включающие органы ГК или органы ГК и брюшной полости без или с внутривенным введением рентгенконтрастного препарата. Для всех пациентов сканирование выполняется при напряжении 120 кВ, а сила тока настраивается автоматически, основываясь на конституции пациента, благодаря технологиям встроенным в томограф. Ключевым требованием является наличие реконструкций сканирования с мягкотканым и отдельно лёгочным кернелом в аксиальной плоскости с толщиной срезов не более 1 мм. Протокол введения рентгенконтрастного препарата выбирается для каждого пациента индивидуально в соответствии с его весом.

Для поиска патологии на КТ органов ГК будет использован алгоритм искусственного интеллекта компании «АЙРА Лабс», медицинское изделие «Программное обеспечение для анализа исследований компьютерной томографии с помощью технологии искусственного интеллекта Intelligent Radiology Assistants» по ТУ 58.29.32-001-44270315-2021», регистрационное удостоверение № РЗН 2024/22895. Основные цели и критерии их определения алгоритмом представлены в табл. 1.

На втором этапе исследования по вышеуказанному алгоритму будут изучены находки искусственного интеллекта на следующих сериях КТ:

- из областной клинической больницы Архангельска за 2020–2021 гг.; значительная часть исследований будет представлена исследованиями из инфекционного отделения, куда в период пандемии COVID-19 госпитализировали больных с подозрением на вирусную пневмонию (когорты «COVID»); общая численность — не менее 22 000 человек;
- из Северного медицинского центра им. Семашко, который специализируется на диагностике и лечении общесоматической патологии (когорты «Общесоматические больные»); численность — не менее 9 000 человек;
- в качестве контрольной группы планируется использование когорты численностью около 1300 человек, сформированной из участников поперечного популяционного исследования УСС, проведённого в 2015–2017 гг. в Архангельске на базе СГМУ [27]; в 2021–2024 гг. были осуществлены несколько этапов обследования участников УСС в рамках других научных проектов [28]; с момента обследования

Таблица 1. Типы и критерии определения патологических находок инструмента искусственного интеллекта от «АЙРА Лабс» для исследования АРИЛИС

Table 1. Types and criteria for determining pathological findings of the artificial intelligence tool from IRA Labs for the ARILIS study

Патология Pathology	Критерии патологии Criteria of pathology
Инфильтративные изменения в лёгких, характерные для вирусной пневмонии (COVID-19 в условиях пандемии) Infiltrative changes in the lungs characteristic of viral pneumonia (COVID-19 in a pandemic)	1. Инфильтрация лёгочной паренхимы по типу «матового стекла» с обеих сторон, преимущественно периферической локализации, с наличием или отсутствием инфильтрации лёгочной паренхимы по типу консолидации с положительным признаком «воздушной бронхограммы». 2. Инфильтрация лёгочной паренхимы по типу «булыжной мостовой» (утолщение междолькового интерстиция на фоне «матового стекла») с обеих сторон, преимущественно периферической локализации, с наличием или отсутствием инфильтрации лёгочной паренхимы по типу консолидации с положительным признаком «воздушной бронхограммы» [16] 1. Infiltration of the pulmonary parenchyma by the type of "frosted glass" on both sides, mainly peripheral localization, with the presence or absence of infiltration of the pulmonary parenchyma by the type of consolidation with a positive sign of an "air bronchogram". 2. Infiltration of the pulmonary parenchyma by the type of "cobblestone pavement" (thickening of the interlobular interstitium against the background of "frosted glass") on both sides, mainly peripheral localization, with the presence or absence of infiltration of the pulmonary parenchyma by the type of consolidation with a positive sign of an "air bronchogram" [16]
Эмфизема лёгких Emphysema of the lungs	Наличие суммарно в обоих лёгких ≥6% (по объёму) участков (без учёта просвета бронхов) с КТ плотностью ≤-950 HU [17, 18] The presence of a total of ≥6% (by volume) sites in both lungs (excluding bronchial lumen) with a CT density of ≤-950 HU [17, 18]

Окончание табл. 1 | End of the Table 1

Патология Pathology	Критерии патологии Criteria of pathology
Аневризма/дилатация аорты Aneurysm/dilation of the aorta	1. Дилатация восходящей части грудной аорты: на нативных изображениях наибольший диаметр восходящей части грудной аорты от 40 до 49 мм включительно в аксиальной плоскости. 2. Аневризма восходящей части грудной аорты: на нативных изображениях наибольший диаметр восходящей части грудной аорты ≥ 50 мм в аксиальной плоскости. 3. Дилатация нисходящей части грудной аорты: на нативных изображениях наибольший диаметр нисходящей части грудной аорты от 31 до 39 мм в аксиальной плоскости. 4. Аневризма нисходящей части грудной аорты: на нативных изображениях наибольший диаметр нисходящей части грудной аорты ≥ 40 мм в аксиальной плоскости [19]. 5. Дилатация брюшного отдела аорты: наибольший диаметр от 25 до 29 мм включительно. 6. Аневризма брюшного отдела аорты: наибольший диаметр ≥ 30 мм [20, 21] 1. Dilation of the ascending part of the thoracic aorta: in native images, the largest diameter of the ascending part of the thoracic aorta is from 40 to 49 mm inclusive in the axial plane. 2. Aneurysm of the ascending part of the thoracic aorta: in native images, the largest diameter of the ascending part of the thoracic aorta is ≥ 50 mm in the axial plane. 3. Dilation of the descending part of the thoracic aorta: in native images, the largest diameter of the descending part of the thoracic aorta is from 31 mm to 39 mm in the axial plane. 4. Aneurysm of the descending part of the thoracic aorta: in native images, the largest diameter of the descending part of the thoracic aorta is ≥ 40 mm in the axial plane [19]. 5. Dilation of the abdominal aorta: the largest diameter is from 25 to 29 mm inclusive. 6. Abdominal aortic aneurysm: the largest diameter ≥ 30 mm [20, 21]
Дилатация лёгочного ствола Dilation of the pulmonary trunk	Диаметр лёгочного ствола ≥ 29 мм [22] The diameter of the pulmonary trunk ≥ 29 mm [22]
Коронарный кальциноз по индексу Agatston Coronary calcification according to the Agatston index	На нативных изображениях кальциевый индекс/индекс Agatston (сумма площадей в проекции коронарных сосудов, умноженных на индивидуальные факторы плотности*) ≥ 1 либо класс CAC-DRS A1–A3 [23]: * фактор 1: 130–199 HU; фактор 2: 200–299 HU; фактор 3: 300–399 HU; фактор 4: ≥ 400 HU In native images, the calcium index/Agatston index (the sum of the areas in the projection of coronary vessels multiplied by individual density factors*) ≥ 1 or the CAC-DRS class A1–A3 [23]: * factor 1: 130–199 HU; factor 2: 200–299 HU; factor 3: 300–399 HU; factor 4: ≥ 400 HU
Оценка плотности губчатого вещества тел позвонков для выявления остеопороза/остеопении Assessment of the density of the spongy substance of the vertebral bodies for the detection of osteoporosis/osteopenia	Снижение минеральной плотности костной ткани в телах позвонков в интервале Th11–L3 (оптимально L1–L2) согласно критериям ACR 2018, позиции ISCD 2019 [24] Reduction of bone mineral density in vertebral bodies in the range T11–L3 (optimally L1–L2) according to the criteria of ACR 2018, ISCD 2019 positions [24]
Компрессионные переломы позвонков для выявления остеопороза Compression fractures of the vertebrae to detect osteoporosis	Наличие позвонков, имеющих компрессионную деформацию тел $\geq 25\%$, по полуколичественной шкале Genant, степень 2–3. Степень деформации рассчитывается по формуле: степень деформации = (отношение максимального размера тела позвонка – минимальный)/максимальный размер*100% [25] The presence of vertebrae with compression deformation of bodies $\geq 25\%$, according to the semi-quantitative Genant scale, degree 2–3. The degree of deformation is calculated by the formula: degree of deformation = (ratio of the maximum size of the vertebral body to the minimum)/maximum size*100% [25]
Количественное определение объёма эпикардального жира Quantification determination of the volume of epicardial fat volume	Наличие объёма эпикардального жира ≥ 125 мл [26] The presence of epicardial fat volume ≥ 125 ml [26]
Количественное определение объёма паракардального жира Quantitative determination of the volume of paracardial fat	Наличие объёма паракардального жира ≥ 200 мл [26] The presence of paracardial fat volume ≥ 200 ml [26]

в рамках УСС его участники наблюдаются на предмет новых клинических диагнозов и смерти от всех причин, возраст участников — 44–78 лет, который приблизительно соответствует возрастному диапазону больных раком в исследовании АРИЛИС; с учётом высокой «обследованности» участников УСС (имеются данные лабораторных, инструментальных исследований и данные анамнеза, собранные в нескольких точках времени в период с 2015 по 2024 г.) и наличия результатов их динамического наблюдения данная когорта может быть использована в качестве группы сравнения, которую можно считать репрезентативной для населения Архангельской области.

На **третьем этапе** в четырёх исследуемых когортах будет изучено следующее:

1) частота необратимых исходов: общая выживаемость (событие — смерть от любой причины); выживаемость, специфичная по классам причин смерти;

2) частота новых прижизненных диагнозов: сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, остановка сердца, подтверждённая стенокардия, требующая реваскуляризации) [29]; заболевания лёгких (хроническая обструктивная болезнь лёгких, дыхательная недостаточность); заболевания опорно-двигательного аппарата (остеопороз, переломы).

Сведения о летальных исходах и новых диагнозах будут получены из регулярно обновляющейся базы данных Медицинского информационного аналитического центра Архангельской области и по ключу СНИЛС будут внесены в базу данных АРИЛИС.

Будет оценена связь применения мТИИ к данным КТ ГК онкологических больных с количеством и тяжестью новых неонкологических диагнозов, установленных в течение года, а также с пятилетним риском смерти.

На **четвёртом этапе** исследования предполагается изучить предсказательное значение предикторов неонкологической патологии (сердечно-сосудистой, лёгочной, остеопороза) в популяции онкологических больных и в сравниваемых когортах. В когорте УСС также планируется сравнение предсказательной силы КТ-предикторов, выявленных алгоритмом искусственного интеллекта и по традиционным шкалам на основе косвенных параметров, например, шкалы SCORE для прогнозирования сердечно-сосудистых событий. Финальным этапом исследования планируется создание калькуляторов риска сердечно-сосудистых, лёгочных и костных событий на основе находок мТИИ по КТ органов ГК для общей популяции и для отдельных анализируемых групп больных в описанных когортах.

Анализ данных

При обработке исследований КТ будет применяться программное обеспечение на основе технологий искусственного интеллекта от компании IRA Labs (ООО «АЙРА

Лабс»). Качество работы этого продукта подтверждено в рамках тестирования разработчиков искусственного интеллекта в эксперименте по использованию инновационных технологий в области компьютерного зрения для анализа медицинских изображений и дальнейшего применения этих технологий в системе здравоохранения в Москве [30, 31]. Этот продукт содержит набор алгоритмов, которые способны выполнять параллельный анализ с целью выявления, количественной оценки и классификации рентгенологических симптомов с использованием критериев, принятых в рамках эксперимента в Москве, основанных на клинических рекомендациях Минздрава России и лучших практиках.

Результаты тестирования алгоритмов искусственного интеллекта оценены по показателям чувствительности, специфичности, точности и «площади под кривой» (ROC AUC), указанные в табл. 1 [32]. Критерии всех выявляемых рентгенологических симптомов по данным изображений КТ представлены в табл. 2.

Дизайн работы алгоритма и примеры обработки изображений представлены на рис. 2 и 3.

Для сравнения распространённости патологических находок искусственного интеллекта на КТ в различных группах будет использован метод хи-квадрат Пирсона, при необходимости — с поправкой Йетса на непрерывность данных. При ожидаемых частотах менее 5 будет использован точный критерий Фишера. Независимое влияние каждого из изучаемых предикторов будет оцениваться с помощью многомерных логистических регрессионных моделей при частоте исхода до 10% и с помощью регрессионных моделей Пуассона с расчётом робастных стандартных ошибок для более частых исходов.

Оценка выживаемости участников исследования будет проведена с использованием метода Каплана–Мейера и построения кривых дожития. Различия в выживаемости между подгруппами будут оценены с помощью лог-рангового теста. Бивариантные сравнения в дожитии пациентов в рамках заранее заданных временных интервалов будут осуществляться с помощью расчёта таблиц дожития (актуариальный метод), а сравнения между подгруппами будут выполняться с помощью критерия Вилкоксона–Джихана.

Для учёта потенциальных конфаундеров в анализе выживаемости в зависимости от степени выраженности находок мТИИ на КТ будут применяться многомерные модели пропорциональных рисков Кокса, являющиеся наиболее оптимальным методом для оценки независимого эффекта изучаемых признаков на исход.

Все расчёты будут произведены с помощью программного обеспечения STATA-MP v.18.0 x64 (Stata Corp, College Station, TX, USA).

Исследование одобрено на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО СГМУ (Архангельск) Минздрава России 18.10.2023 г., протокол № 07/10-23.

Таблица 2. Величины метрик диагностической точности мультитаргетного алгоритма искусственного интеллекта для компьютерной томографии органов грудной клетки, полученные на датасетах в рамках Московского эксперимента

Table 2. Values of metrics of diagnostic accuracy of the multitargeted artificial intelligence algorithm for computed tomography of the chest organs obtained on datasets within the framework of the Moscow experiment

Название алгоритма искусственного интеллекта «Multi-IRA» для отдельных видов патологий The name of the artificial intelligence algorithm "Multi-IRA" for certain types of pathologies	ROC AUC	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity	Точность Accuracy
COVID-IRA (выявление областей инфильтрации лёгких) COVID-IRA (identification of lung infiltration areas)	0,98	0,95	0,94	0,94
LungNodule-IRA (выявление узлов в лёгких) LungNodule-IRA (detection of nodes in the lungs of the lungs)	0,96	0,94	0,94	0,94
PleuralEffusion-IRA (выявление плеврального выпота) PleuralEffusion-IRA (detection of pleural effusion)	1,00	0,98	1,00	0,99
Aorta-IRA: органы грудной клетки (анализ диаметра грудной аорты) Aorta-IRA: chest organs (analysis of the diameter of the thoracic aorta)	0,99	0,96	1,00	0,98
Aorta-IRA: органы грудной клетки + органы брюшной полости (анализ диаметра грудной и брюшной аорты) Aorta-IRA: chest organs + abdominal organs (analysis of the diameter of the thoracic and abdominal aorta)	1,00	0,98	1,00	0,99
PulmTrunk-IRA (анализ диаметра ствола лёгочной артерии) PulmTrunk-IRA (analysis of the diameter of the trunk of the pulmonary artery)	1,00	1,00	0,98	0,99
Agatston-IRA (анализ кальциевого индекса по Agatston) Agatston-IRA (Agatston Calcium Index Analysis)	0,986	0,96	0,96	0,96
Genant-IRA (анализ высоты тел позвонков) Genant-IRA (vertebral body height analysis)	0,995	1,00	0,98	0,99
Emphysema-IRA (выявление эмфиземы) Emphysema-IRA (detection of emphysema)	0,99	0,94	0,98	0,96
Adrenal-IRA (оценка толщины надпочечников для поиска образований и гиперплазии) Adrenal-IRA (assessment of the thickness of the adrenal glands to search for formations and hyperplasia)	0,96	1,00	0,96	0,98
Fat-IRA (оценка объёма перикардиальной жировой ткани для прогноза риска ишемической болезни сердца) Feat-IRA (assessment of the volume of pericardial adipose tissue to predict the risk of coronary heart disease)	0,99	0,98	0,98	0,98

**ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

1. Будут оценены распространённость и прогностическое значение патологии сердечно-сосудистой, лёгочной и костной систем, выявляемые с помощью мТИИ по данным КТ у онкологических пациентов.
2. Будет оценена распространённость находок мТИИ на КТ в других популяциях больных и в популяции, представляющей Архангельскую область. Будет оценена связь применения мТИИ к данным КТ ГК онкологических больных с количеством и стадией новых неонкологических диагнозов, установленных в течение года, а также с пятилетним риском смерти.
3. Будет изучен потенциал мТИИ от IRA Labs в предсказании и реклассификации риска сердечно-сосудистых,

лёгочных и костных событий, а также общей смертности/выживаемости.

4. Будет создана удобная для использования в клинической практике многофакторная математическая модель для оценки риска сердечно-сосудистых, лёгочных и костных событий с интегральным анализом лучевых и анамнестических данных с помощью технологий искусственного интеллекта. Предсказательная эффективность этой модели будет сравнена с существующими шкалами оценки рисков этих событий и изучен её потенциал для реклассификации рисков.

В большинстве экономически развитых стран население быстро стареет из-за снижения рождаемости и увеличения продолжительности жизни, что создаёт новые вызовы. Так, в США, по прогнозам, число людей в возрасте 50 лет и старше достигнет 221,13 млн человек

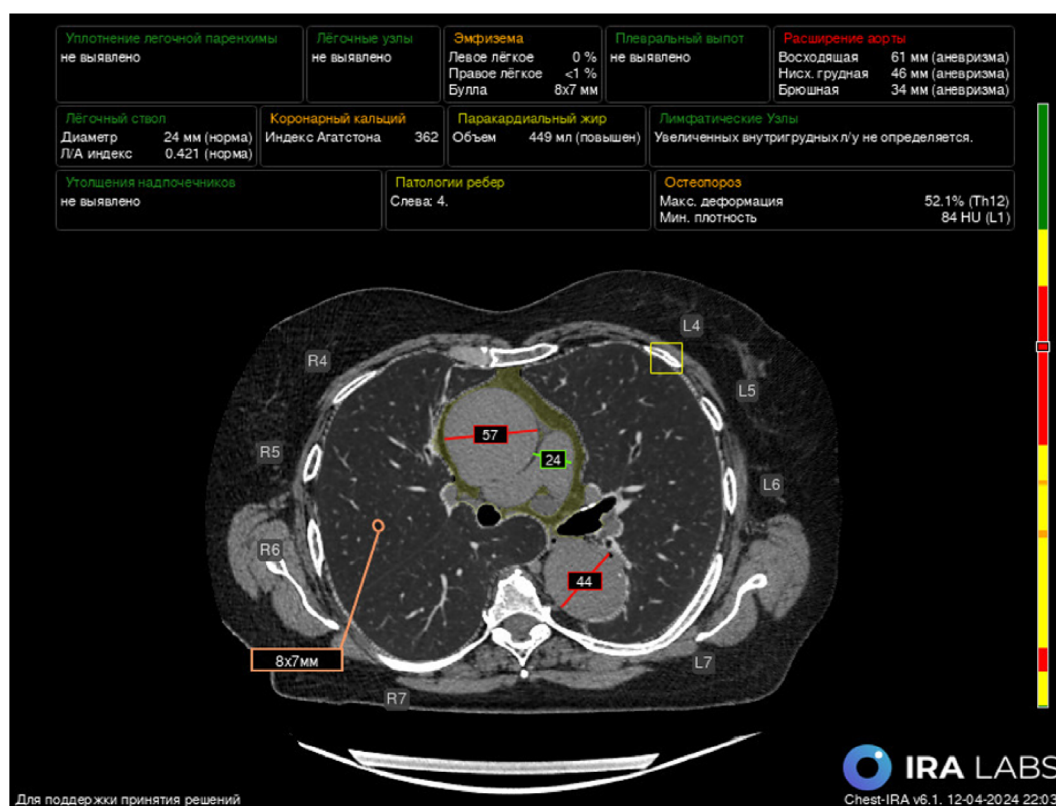


Рис. 2. Результаты анализа компьютерной томографии с использованием многозадачной технологии искусственного интеллекта; изображение в аксиальной плоскости с данными о выявленных патологиях: зелёным цветом отмечены значения находок в пределах нормы, жёлтым и оранжевым — клинически незначимые находки, красным — клинически значимые; справа представлен скроллинг, соответствующий КТ-серии, на которой цветами отображаются патологии, выявленные с помощью искусственного интеллекта на срезах.

Fig. 2. The results of the analysis of computed tomography using multitasking artificial intelligence technology; an image in the axial plane with data on detected pathologies: green indicates the values of findings within the normal range, yellow and orange — clinically insignificant findings, red — clinically significant; on the right is a scrolling corresponding to the CT series, on which colors are displayed pathologies identified by artificial intelligence on slices.

в 2050 г., что на 61,11% больше, чем в 2020 г. Это приведёт к увеличению на 99% числа людей старше 50 лет, имеющих по крайней мере одно хроническое заболевание, и мультиморбидности — на 91% [33].

Рак и сердечно-сосудистые заболевания являются двумя ведущими причинами смертности во всём мире. Хотя исторически рак рассматривался как состояние, характеризующееся аномальным ростом и пролиферацией клеток, сейчас признано, что он может приводить к различным сердечно-сосудистым заболеваниям. Это связано с прямым воздействием онкологического процесса на сердце и сосуды, что может вызвать миокардит, перикардит и васкулит. Кроме того, больные раком часто испытывают системные эффекты, такие как окислительный стресс, воспаление и метаболическая дисрегуляция, которые могут способствовать развитию сердечно-сосудистых факторов риска (гипертонии, дислипидемии и резистентности к инсулину). Важно внимательно следить за пациентами с раком, особенно за теми, кто проходит химиотерапию или лучевую терапию, на предмет сердечно-сосудистых факторов риска и оперативно устранять их [34].

Согласно данным анализа SEER, в американской популяции у пациентов с раком прямой кишки, мочевого пузыря, почек, эндометрия, молочной железы, простаты и яичек чаще фиксируются неонкологические причины смерти, чем смерть от рака [35]. При этом 40% смертей обусловлены сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наиболее высокие стандартизованные по возрасту отношения смертности (COC), по сравнению с общей популяцией, связаны с небактериальными инфекциями, особенно среди лиц младше 50 лет (например, COC >1000 для лимфом, $p < 0,001$). Наибольшие значения COC обычно наблюдаются в течение первого года после постановки диагноза рака (COC 10–10 000, $p < 0,001$) [7].

В нашем исследовании мы планируем оценить риск смерти от неонкологических заболеваний и других событий, связанных с выявленными на сериях КТ, у больных раком с помощью лидирующего в мире алгоритма мТИИ, способного выявлять, количественно оценивать и классифицировать рентгенологические симптомы патологий в различных органах и системах организма. Мы полагаем, что эти предсказания, сделанные на основе объективных количественных данных о кальцинозе коронарных



Рис. 3. Результат обработки компьютерной томографии с помощью мультитаргетной технологии искусственного интеллекта. Для каждого КТ-исследования создаются 4 ключевые изображения, сгруппированные по следующему принципу: находки в дыхательной системе, находки в сердечно-сосудистой системе, находки в органах брюшной полости и забрюшинного пространства, находки в костной системе.

Fig. 3. The result of processing computed tomography using multi-target artificial intelligence technology. For each CT scan, 4 key images are created, grouped according to the following principle: findings in the respiratory system, findings in the cardiovascular system, findings in the organs of the abdominal cavity and retroperitoneal space, findings in the bone system.

сосудов, диаметре аорты и лёгочного ствола, объёме эпикардиального сердечного жира, эмфиземе лёгких, минеральной плотности позвонков, будут более точными по сравнению с используемыми в настоящее время моделями, опирающимися на косвенные данные. Ключевым результатом нашего исследования станет разработка методологии, позволяющей интегрировать данные, полученные с помощью искусственного интеллекта, в клиническую практику. Это направлено на повышение точности прогнозирования и персонализацию лечения пациентов.

Такой подход может способствовать более раннему выявлению потенциальных рисков и оптимальному распределению медицинских ресурсов. Мы также ожидаем, что применение мТИИ не только улучшит точность диагностики, но и значительно сократит время, необходимое для анализа медицинских изображений, что особенно важно в условиях высокой загруженности медицинских учреждений. Предварительные результаты показывают, что алгоритмы искусственного интеллекта способны эффективно идентифицировать и классифицировать

различные патологии, что делает их незаменимым инструментом для рентгенологов [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование АРИЛИС направлено на проверку гипотезы о том, что применение мТИИ в клинической практике может повысить точность и своевременность диагностических процедур и улучшить прогноз в онкологии и других областях медицины, обеспечивая при этом своевременное начало лечения, его более высокую эффективность и безопасность.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования проекта в настоящее время. В дальнейшем планируется подача заявок на гранты фондов различного уровня для обеспечения финансирования отдельных этапов проекта.

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

Информированное согласие на участие в исследовании. Все участники исследования «Узнай своё сердце» до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия, утверждённую в составе протокола исследования

этическим комитетом. Все больные, проходившие компьютерную томографию органов грудной клетки в медицинских организациях, подписывали информированное согласие на проведение исследования. Изображения из медицинских организаций в момент обработки мультитаргетного алгоритма искусственного интеллекта и совмещения с базами данных регистра не будут содержать персональных данных больных, на их использование в обезличенном виде дано разрешение этического комитета.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors have made a significant contribution to the development of the concept of the study, drafting the text, its critical evaluation, editing and approval of the final version.

Funding sources. The authors declare that there is currently no funding for the project. In the future, it is planned to submit applications for grants from funds of various levels to ensure financing of individual stages of the project.

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

Patients' consent. Written consent was obtained from all the participants of KYH study before the study screening in according to the study protocol approved by the local ethic committee. All patients who underwent CT scanning of the chest in medical organizations signed informed consent for the study. Images from medical organizations, when processed by the mtAI and combined with the registry database, will not contain personal data of patients; permission from the ethics committee has been obtained for their use in anonymized form.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ВОЗ: Десять ведущих причин смерти в мире. Глобальный веб-сайт. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> Дата обращения: 13.02.2024.
2. Wong M.C.S., Huang J., Chan P.S., et al. Global incidence and mortality of gastric cancer, 1980–2018 // *JAMA Network Open*. 2021. Vol. 4, N 7. P. e2118457. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.18457
3. Howlader N., Forjaz G., Mooradian M.J., et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 383, N 7. P. 640–649. doi: 10.1056/NEJMoa1916623
4. Allemani C., Weir H.K., Carreira H., et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2) // *Lancet*. 2015. Vol. 385, N 9972. P. 977–1010. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62038-9
5. Zeng H., Chen W., Zheng R., et al. Changing cancer survival in China during 2003–2015: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries // *Lancet Glob Health*. 2018. Vol. 6, N 5. P. e555–e567. doi: 10.10116/S2214-109X(18)30127-X
6. Валькова Л.Е., Мерабишвили В.М., Панкратьева А.Ю., и др. Выживаемость больных ЗНО, включёнными в программу первого этапа диспансеризации отдельных групп взрослого населения: эпидемиологический анализ на основе данных канцер-регистра // *Вопросы онкологии*. 2021. Т. 67, № 4. С. 501–510. EDN: LHCVAZ doi: 10.37469/0507-3758-2021-67-4-501-510
7. Zaorsky N.G., Churilla T.M., Egleston B.L., et al. Causes of death among cancer patients // *Ann Oncol*. 2017. Vol. 28, N 2. P. 400–407. doi: 10.1093/annonc/mdw604
8. Валькова Л.Е., Левит М.Л., Мерабишвили В.М., и др. Динамика смертности от злокачественных новообразований, регистрируемых в ходе диспансеризации отдельных групп взрослого населения: популяционное исследование по данным Архангельского областного канцер-регистра // *Research'n Practical Medicine Journal*. 2020. Vol. 7, N 4. P. 175–182. EDN: UWZJGX doi: 10.17709/2409-2231-2020-7-4-14
9. Cao B., Soerjomataram I., Bray F. The burden and prevention of premature deaths from noncommunicable diseases, including cancer: a global perspective. In: Wild C.P., Weiderpass E., Stewart B.W., eds. *World Cancer Report. Cancer research for cancer prevention*. Lion, 2020.
10. Authors/Task Force Members, Piepoli M.F., Hoes A.W., et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular

- Prevention & Rehabilitation (EACPR) // *Eur J Prev Cardiol*. 2016. Vol. 23, N 11. NP1–NP96. doi: 10.1177/2047487316653709
11. Sedlak T., Herscovici R., Cook-Wiens G., et al. Predicted versus observed major adverse cardiac event risk in women with evidence of ischemia and no obstructive coronary artery disease: a report from WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) // *J Am Heart Assoc*. 2020. Vol. 9, N 7. P. e013234. doi: 10.1161/JAHA.119.013234
12. Sofogianni A., Stalikas N., Antza C., Tziomalos K. Cardiovascular risk prediction models and scores in the era of personalized medicine // *J Pers Med*. 2022. Vol. 12, N 7. P. 1180. doi: 10.3390/jpm12071180
13. Сафарян А.С., Выгодин В.А., Небиеридзе Д.В., Никонова К.В. Сопоставимость оценки сердечно-сосудистого риска согласно шкале SCORE и по кальциевому индексу коронарных артерий (индекс Агатстона) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023. Т. 22, № 9. С. 6–13. EDN: EWWUXT doi: 10.15829/1728-8800-2023-3650
14. Эксперимент по использованию инновационных технологий в области компьютерного зрения для анализа медицинских изображений и дальнейшего применения в системе здравоохранения. Режим доступа: <https://mosmed.ai> Дата обращения: 18.05.2024.
15. Чернина В.Ю., Беляев М.Г., Силин А.Ю., и др. Диагностическая и экономическая оценка применения комплексного алгоритма искусственного интеллекта, направленного на выявление десяти патологических находок по данным компьютерной томографии органов грудной клетки // *Digital Diagnostics*. 2023. Т. 4, № 2. С. 105–132. EDN: UGUJWJ doi: 10.17816/DD321963
16. Морозов С.П., Проценко Д.Н., Сметанина С.В., и др. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: препринт № ЦДТ-2020-І. В кн.: Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики. Вып. 65. М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020.
17. Lynch D.A., Austin J.H., Hogg J.C., et al. CT-definable subtypes of chronic obstructive pulmonary disease: a statement of the Fleischner Society // *Radiology*. 2015. Vol. 277, N 1. P. 192–205. doi: 10.1148/radiol.2015141579
18. Hersh C.P., Washko G.R., Estépar R.S., et al. Paired inspiratory-expiratory chest CT scans to assess for small airways disease in COPD // *Respir Res*. 2013. Vol. 14, N 1. P. 42. doi: 10.1186/1465-9921-14-42
19. Erbel R., Aboyans V., Boileau C., et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The task force for the diagnosis and treatment of aortic diseases of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J*. 2014. Vol. 35, N 41. P. 2873–2926. doi: 10.1093/eurheartj/ehu281
20. Wanhainen A., Verzini F., Van Herzele I., et al. Editor's Choice — European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical practice guidelines on the management of abdominal aorto-iliac artery aneurysms // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019. Vol. 57, N 1. P. 8–93. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.09.020
21. Jurgens P.T., Carr J.J., Terry J.G., et al. Association of abdominal aorta calcium and coronary artery calcium with incident cardiovascular and coronary heart disease events in black and white middle-aged people: The coronary artery risk development in young adults study // *J Am Heart Assoc*. 2021. Vol. 10, N 24. P. e023037. doi: 10.1161/JAHA.121.023037
22. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European society of cardiology (ESC) and the European respiratory society (ERS): Endorsed by: Association for European paediatric and congenital cardiology (AEPC), International society for heart and lung transplantation (ISHLT) // *Eur Respir J*. 2015. Vol. 46, N 4. P. 903–975. doi: 10.1183/13993003.01032-2015
23. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J., et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography // *J Am Coll Cardiol*. 1990. Vol. 15, N 4. P. 827–832. doi: 10.1016/0735-1097(90)90282-t
24. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Остеопороз и остеопатии*. 2021. Т. 24, № 2. С. 4–47. EDN: TUONYE doi: 10.14341/osteo12930
25. Genant H.K., Jergas M. Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research // *Osteoporosis Int*. 2003. Vol. 14, Suppl 3. P. S43–S55. doi: 10.1007/S00198-002-1348-1
26. Spearman J.V., Renker M., Schoepf U.J., et al. Prognostic value of epicardial fat volume measurements by computed tomography: a systematic review of the literature // *Eur Radiol*. 2015. Vol. 25, N 11. P. 3372–3381. doi: 10.1007/s00330-015-3765-5
27. Cook S., Malyutina S., Kudryavtsev A.V., et al. Know your heart: rationale, design and conduct of a cross-sectional study of cardiovascular structure, function and risk factors in 4500 men and women aged 35–69 years from two Russian cities, 2015–2018 // *Wellcome Open Res*. 2018. Vol. 3. P. 67 doi: 10.12688/wellcomeopenres.14619.3
28. Mirolyubova O., Kholmatova K., Postoeva A., et al. Socio-demographic, lifestyle, and cardiometabolic characteristics associated with low-grade systemic inflammation in Russian adult population // *Biomolecules*. 2023. Vol. 13, N 5. P. 835. doi: 10.3390/biom13050835
29. Драпкина О.М., Шальнова С.А., Имаева А.Э., и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022. Т. 21, № 5. С. 48–57. EDN: EZUGUW doi: 10.15829/1728-8800-2022-3246
30. McClelland R.L., Jorgensen N.W., Budoff M., et al. 10-year coronary heart disease risk prediction using coronary artery calcium and traditional risk factors: derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) with validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) study and the DHS (Dallas Heart Study) // *J Am Coll Cardiol*. 2015. Vol. 66, N 15. P. 1643–1653. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.035
31. Центр диагностики и телемедицины [интернет]. ООО «АЙРА Лабс»: Chest-IRA. Режим доступа: https://mosmed.ai/service_catalog/chestira Дата обращения: 17.04.2024.
32. Морозов С.П., Владзимирский А.В., Кляшторный В.Г., и др. Клинические испытания программного обеспечения на ос-

нове интеллектуальных технологий (лучевая диагностика): препринт № ЦДТ-2019-1. В кн.: Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики. Вып. 23. М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2019.

33. Владимировский А.В., Васильев Ю.А., Арзамасов К.М., и др. Компьютерное зрение в лучевой диагностике: первый этап Московского эксперимента. М.: Издательские решения, 2023. EDN: FOYLXK

REFERENCES

1. World Health Organization: The top 10 causes of death. Global web-site. [cited 2024 Febr 13]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Wong MCS, Huang J, Chan PS, et al. Global incidence and mortality of gastric cancer, 1980–2018. *JAMA Network Open*. 2021;4(7):e2118457. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.18457
3. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality. *N Engl J Med*. 2020;383(7):640–649. doi: 10.1056/NEJMoa1916623
4. Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015;385(9972):977–1010. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62038-9
5. Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003–2015: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries. *Lancet Global Health*. 2018;6(5):e555–e567. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30127-X
6. Valkova LE, Merabishvili VM, Pankratyeva AY, et al. Survival of cancer patients screened at the first stage of dispensarization of certain groups of the adult population: a population-based epidemiological analysis. *Problems in Oncology*. 2021;67(4):501–510. EDN: LHCVAZ
doi: 10.37469/0507-3758-2021-67-4-501-510
7. Zaorsky NG, Churilla TM, Eggleston BL, et al. Causes of death among cancer patients. *Ann Oncol*. 2017;28(2):400–407. doi: 10.1093/annonc/mdw604
8. Valkova LE, Levit ML, Merabishvili VM, et al. Cancer mortality trends after implementation of the national programme for dispensarization of certain groups of the adult population: a population-based study from Arkhangelsk, North-western Russia. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2020;7(4):175–182. EDN: UWZJGX doi: 10.17709/2409-2231-2020-7-4-14
9. Cao B, Soerjomataram I, Bray F. The burden and prevention of premature deaths from noncommunicable diseases, including cancer: a global perspective. In: Wild C.P., Weiderpass E., Stewart B.W., eds. *World Cancer Report. Cancer research for cancer prevention*. Lyon; 2020.
10. Authors/Task Force Members, Piepoli MF, Hoes AW, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(11):NP1–NP96. doi: 10.1177/2047487316653709
11. Sedlak T, Herscovici R, Cook-Wiens G, et al. Predicted versus observed major adverse cardiac event risk in women with evidence of ischemia and no obstructive coronary artery disease: a report from WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation). *J Am Heart Assoc*. 2020;9(7):e013234. doi: 10.1161/JAHA.119.013234
12. Sofogianni A, Stalikas N, Antza C, Tziomalos K. Cardiovascular risk prediction models and scores in the era of personalized medicine. *J Pers Med*. 2022;12(7):1180. doi: 10.3390/jpm12071180
13. Safaryan AS, Vygodin VA, Nebieridze DV, Nikonova KV. Comparability of cardiovascular risk assessment according to the SCORE and the coronary artery calcium score (Agatston score). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(9):3650. EDN: EWWUXT doi: 10.15829/1728-8800-2023-3650
14. Experiment on the use of innovative technologies in computer vision for the analysis of medical images and further application in the healthcare system. [cited 2024 May 18]. Available from: <https://mosmed.ai>
15. Chernina VYu, Belyaev MG, Silin AY, et al. Analysis of the diagnostic and economic impact of the combined artificial intelligence algorithm for analysis of 10 pathological findings on chest computed tomography. *Digital Diagnostics*. 2023;4(2):105–132. EDN: UGUJWJ
doi: <https://doi.org/10.17816/DD321963>
16. Morozov SP, Protsenko DN, Smetanina SV, et al. Radiation diagnostics of coronavirus disease (COVID-19): organization, methodology, interpretation of results: preprint no. CDT-2020-I. In: *The best practices of radiation and instrumental diagnostics*. Issue 65. Moscow: GBUZ "NPCC DiT DZM"; 2020. (In Russ.)
17. Lynch DA, Austin JH, Hogg JC, et al. CT-definable subtypes of chronic obstructive pulmonary disease: a statement of the Fleischner Society. *Radiology*. 2015;277(1):192–205. doi: 10.1148/radiol.2015141579
18. Hersh CP, Washko GR, Estépar RS, et al. Paired inspiratory-expiratory chest CT scans to assess for small airways disease in COPD. *Respir Res*. 2013;14(1):42. doi: 10.1186/1465-9921-14-42
19. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The task force for the diagnosis and treatment of aortic diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(41):2873–2926. doi: 10.1093/eurheartj/ehu281
20. Wanhainen A, Verzini, Van Herzele I, et al. Editor's Choice — European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical practice guidelines on the management of abdominal aorto-iliac artery aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;57(1):8–93. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.09.020

21. Jurgens PT, Carr JJ, Terry JG, et al. Association of abdominal aorta calcium and coronary artery calcium with incident cardiovascular and coronary heart disease events in black and white middle-aged people: The coronary artery risk development in young adults' study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(24):e023037. doi: 10.1161/JAHA.121.023037
22. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European society of cardiology (ESC) and the European respiratory society (ERS): Endorsed by: Association for European paediatric and congenital cardiology (AEPC), International society for heart and lung transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015;46(4):903–975. doi: 10.1183/13993003.01032-2015
23. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(4):827–832. doi: 10.1016/0735-1097(90)90282-t
24. Belaya ZhE, Belova KYu, Biryukova EV, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2021;24(2):4–47. EDN: TUONYE doi: 10.14341/osteo12930
25. Genant HK, Jergas M. Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research. *Osteoporosis Int.* 2003;14 Suppl 3:S43–S55. doi: 10.1007/S00198-002-1348-1
26. Spearman JV, Renker M, Schoepf UJ, et al. Prognostic value of epicardial fat volume measurements by computed tomography: a systematic review of the literature. *Eur Radiol.* 2015;25(11):3372–3381. doi: 10.1007/s00330-015-3765-5
27. Cook S, Malyutina S, Kudryavtsev AV, et al. Know your heart: rationale, design and conduct of a cross-sectional study of cardiovascular structure, function and risk factors in 4500 men and women aged 35–69 years from two Russian cities. *Wellcome Open Res.* 2018;3:67. doi: 10.12688/wellcomeopenres.14619.3
28. Mirolyubova O, Kholmatova K, Postoeva A, et al. Socio-demographic, lifestyle, and cardiometabolic characteristics associated with low-grade systemic inflammation in Russian adult population. *Biomolecules.* 2023;13(5):835. doi: 10.3390/biom13050835
29. Drapkina OM, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases in regions of Russian Federation. Third survey (ESSE-RF-3). Rationale and study design. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(5):48–57. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3246
30. McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M, et al. 10-year coronary heart disease risk prediction using coronary artery calcium and traditional risk factors: derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) with validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) study and the DHS (Dallas Heart Study). *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(15):1643–1653. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.035
31. Diagnostics and Telemedicine Center [Internet]. AIRA Labs LLC Chest-IRA. [cited 2024 Apr 17]. Available from: https://mosmed.ai/service_catalog/chestira
32. Morozov SP, Vladimirovskiy AV, Klyashtorny V, et al. Clinical trials of software based on intelligent technologies (radiation diagnostics): preprint No. CDT-2019-1. In: *The best practices of radiation and instrumental diagnostics.* Issue 23. Moscow: GBUZ "NPCC DiT DZM"; 2019. (In Russ.)
33. Vladimirovskiy AV, Vasiliev YuA, Arzamasov KM, et al. Computer vision in radiation diagnostics: the first stage of the Moscow experiment. Moscow: Izdatel'skie resheniya; 2023. (In Russ.) EDN: FOYLXK
34. Ansah JP, Chiu CT. Projecting the chronic disease burden among the adult population in the United States using a multi-state population model. *Front Public Health.* 2023;10:1082183. doi: 10.3389/fpubh.2022.1082183
35. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation.* 2016;133(11):1104–1114. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406

ОБ АВТОРАХ

***Вальков Михаил Юрьевич**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 163069, Архангельск, Троицкий пр., д. 51;
ORCID: 0000-0003-3230-9638;
eLibrary SPIN: 8608-8239;
e-mail: i@mvalkov.ru

Гржибовский Андрей Мечиславович, PhD;
ORCID: 0000-0002-5464-0498;
eLibrary SPIN: 5118-0081;
e-mail: a.grjibovskiy@yandex.ru

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

Богданов Максим Андреевич;
ORCID: 0009-0002-3469-658X;
e-mail: chief-bma@ya.ru

AUTHORS' INFO

***Mikhail V. Valkov**, MD, Dr. Sci (Medicine), Professor;
Address: 51 Troitsky ave., 163069 Arkhangelsk, Russia;
ORCID: 0000-0003-3230-9638;
eLibrary SPIN: 8608-8239;
e-mail: i@mvalkov.ru

Andrej M. Grjibovski, MD, MPhil, PhD;
ORCID: 0000-0002-5464-0498;
eLibrary SPIN: 5118-0081;
e-mail: a.grjibovskiy@yandex.ru

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

Maxim A. Bogdanov;
ORCID: 0009-0002-3469-658X;
e-mail: chief-bma@ya.ru

Богданов Дмитрий Васильевич;

ORCID: 0000-0002-4105-326X;
eLibrary SPIN: 2507-1354;
e-mail: bogdanovdv@onko29.ru

Дяченко Андрей Андреевич; канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0001-8421-5305;
eLibrary SPIN: 5887-5750;
e-mail: andreydyachenko3@gmail.com

Чернина Валерия Юрьевна;

ORCID: 0000-0002-0302-293X;
eLibrary SPIN: 8896-8051;
e-mail: chernina909@gmail.com

Беляев Михаил Геннадьевич, канд. физ.-мат. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-9906-6453;
eLibrary SPIN: 2406-1772;
e-mail: belyaevmichel@gmail.com

Яушев Фарух Рамильевич;

ORCID: 0009-0006-1210-5311;
e-mail: yaushev@phystech.edu

Панина Елена Вячеславовна;

ORCID: 0009-0008-2981-2957;
eLibrary SPIN: 7633-4770;
e-mail: panina@npcmr.ru

Донскова Мария Александровна;

ORCID: 0009-0001-5095-1723;
eLibrary SPIN: 1892-3711;
e-mail: m.donskova@ira-labs.com

Соболева Евгения Александровна;

ORCID: 0009-0009-4037-6911;
e-mail: info@ira-labs.com

Басова Мария Васильевна;

ORCID: 0009-0000-3325-8452;
e-mail: m.basova@ira-labs.com

Писов Максим Евгеньевич;

ORCID: 0000-0001-8727-5792;
eLibrary SPIN: 7812-9031;
e-mail: max@ira-labs.com

Дугова Мария Николаевна;

ORCID: 0009-0004-5586-8015;
e-mail: dugovamaria@yandex.ru

Петраш Екатерина Александровна;

ORCID: 0000-0001-6572-5369;
eLibrary SPIN: 6910-8890;
e-mail: e.a.petrash@gmail.com

Гареева Регина Рустемовна;

ORCID: 0009-0007-5519-7268;
e-mail: regina.gareeva@phystech.edu

Шевцов Алексей Евгеньевич;

ORCID: 0000-0003-3085-4325;
e-mail: a.shevtsov@ira-labs.com

Dmitriy V. Bogdanov;

ORCID: 0000-0002-4105-326X;
eLibrary SPIN: 2507-1354;
e-mail: bogdanovdv@onko29.ru

Andrey A. Dyachenko, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0001-8421-5305;
eLibrary SPIN: 5887-5750;
e-mail: andreydyachenko3@gmail.com

Valeria Yu. Chernina;

ORCID: 0000-0002-0302-293X;
eLibrary SPIN: 8896-8051;
e-mail: chernina909@gmail.com

Mikhail G. Belyaev, Cand. Sci. (Physics and Mathematics), Professor;

ORCID: 0000-0001-9906-6453;
eLibrary SPIN: 2406-1772;
e-mail: belyaevmichel@gmail.com

Farukh R. Yaushev;

ORCID: 0009-0006-1210-5311;
e-mail: yaushev@phystech.edu

Elena V. Panina;

ORCID: 0009-0008-2981-2957;
eLibrary SPIN: 7633-4770;
e-mail: panina@npcmr.ru

Maria A. Donskova;

ORCID: 0009-0001-5095-1723;
eLibrary SPIN: 1892-3711;
e-mail: m.donskova@ira-labs.com

Evgenia A. Soboleva;

ORCID: 0009-0009-4037-6911;
e-mail: info@ira-labs.com

Maria V. Basova;

ORCID: 0009-0000-2235-8452;
e-mail: m.basova@ira-labs.com

Maxim E. Pisov;

ORCID: 0000-0001-8727-5792;
eLibrary SPIN: 7812-9031;
e-mail: max@ira-labs.com

Maria N. Dugova;

ORCID: 0009-0004-5586-8015;
e-mail: dugovamaria@yandex.ru

Ekaterina A. Petrash;

ORCID: 0000-0001-6572-5369;
eLibrary SPIN: 6910-8890;
e-mail: e.a.petrash@gmail.com

Regina R. Gareeva;

ORCID: 0009-0007-5519-7268;
e-mail: regina.gareeva@phystech.edu

Alexey E. Shevtsov;

ORCID: 0000-0003-3085-4325;
e-mail: a.shevtsov@ira-labs.com

Вольман Вильгельм Вальерьевич;

ORCID: 0009-0000-6631-1256;
e-mail: v.volman@ira-labs.com

Берикханов Зелимхан Гези-Махмаевич, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-4335-3987;
eLibrary SPIN: 5506-9748;
e-mail: berikkhanov_z_g@staff.sechenov.ru

Авдеев Сергей Николаевич; д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-5999-2150;
eLibrary SPIN: 1645-5524;
e-mail: serg_avdeev@list.ru

Серова Наталья Сергеевна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-6697-7824;
eLibrary SPIN: 4632-3235;
e-mail: serova_n_s@staff.sechenov.ru

Секачева Марина Игоревна, PhD, доцент;

ORCID: 0000-0003-0015-7094;
eLibrary SPIN: 4801-3742;
e-mail: sekacheva_m_i@staff.sechenov.ru

Ашихмин Ярослав Игоревич; канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-1243-5701;
eLibrary SPIN: 3871-1099;
e-mail: ashikhmin@rosmedex.ru

Белая Жанна Евгеньевна, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0002-6674-6441;
eLibrary SPIN: 4746-7173;
e-mail: jannabelaya@gmail.com

Омельяновский Виталий Владимирович, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0003-1581-0703;
eLibrary SPIN: 1776-4270;
e-mail: vvo@rosmedex.ru

Гончаров Михаил Юрьевич;

ORCID: 0009-0009-8417-0878;
eLibrary SPIN: 7877-3375;
e-mail: m.goncharov@ira-labs.com

Герштанский Александр Сергеевич;

ORCID: 0009-0000-9646-1511;
e-mail: zdrav@dvinaland.ru

Гомболевский Виктор Александрович, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0003-1816-1315;
eLibrary SPIN: 6810-3279;
e-mail: g_victor@mail.ru

Vilgelm V. Volman;

ORCID: 0009-0000-6631-1256;
e-mail: v.volman@ira-labs.com

Zelimhan G. Berikhanov, MD, Cand. Sci. (Medicine)

ORCID: 0000-0002-4335-3987;
eLibrary SPIN: 5506-9748;
e-mail: berikkhanov_z_g@staff.sechenov.ru

Sergey N. Avdeev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0002-5999-2150;
eLibrary SPIN: 1645-5524;
e-mail: serg_avdeev@list.ru

Natalya S. Serova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0001-6697-7824;
eLibrary SPIN: 4632-3235;
e-mail: serova_n_s@staff.sechenov.ru

Marina I. Sekacheva, PhD, Associate Professor;

ORCID: 0000-0003-0015-7094;
eLibrary SPIN: 4801-3742;
e-mail: sekacheva_m_i@staff.sechenov.ru

Yaroslav I. Ashikhmin, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-1243-5701;
eLibrary SPIN: 3871-1099;
e-mail: ashikhmin@rosmedex.ru

Zhanna E. Belaya, MD, Dr. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-6674-6441;
eLibrary SPIN: 4746-7173;
e-mail: jannabelaya@gmail.com

Vitaly V. Omelyanovskiy, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0003-1581-0703;
eLibrary SPIN: 1776-4270;
e-mail: vvo@rosmedex.ru

Mikhail Yu. Goncharov;

ORCID: 0009-0009-8417-0878;
eLibrary SPIN: 7877-3375;
e-mail: m.goncharov@ira-labs.com

Aleksandr S. Gershtanskiy;

ORCID: 0009-0000-9646-1511;
e-mail: zdrav@dvinaland.ru

Victor A. Gombolevskiy, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0003-1816-1315;
eLibrary SPIN: 6810-3279;
e-mail: g_victor@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author