

Читайте
онлайн
Read
online

Валина С.Л.¹, Устинова О.Ю.^{1,2}, Савинков М.А.¹, Ошева Л.В.¹, Кобякова О.А.¹,
Эйсфельд Д.А.¹

Роль техногенных химических факторов риска в развитии когнитивных дисфункций у детей в зоне влияния предприятий цветной металлургии

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614045, Пермь, Россия;

²ФГБОУВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», 614990, Пермь, Россия

Введение. Когнитивные нарушения у детей, приводящие к снижению социальных возможностей и обучаемости, являются одной из актуальных медико-социальных проблем.

Материалы и методы. Группу наблюдения составили 268 детей 4–7 лет, проживающих и посещающих дошкольные организации в зоне влияния предприятий цветной металлургии. В группу сравнения вошли 97 детей аналогичного возраста, находящиеся вне зоны экспозиции. Выполнен анализ качества атмосферного воздуха исследуемых территорий. Для изучения процессов познавательной деятельности использовали серию тестовых заданий. Лабораторная диагностика включала оценку состояния перекисно-антиоксидантного баланса, уровня нейромедиаторов и нейротрофических факторов в сыворотке крови.

Результаты. У детей группы наблюдения кратность превышения референтных уровней и показателей группы сравнения составила по содержанию марганца в крови 1,3 раза, алюминия в моче — 1,7–2,2 ($p < 0,001$). Результативность тестов для диагностики уровня развития восприятия и логичности мышления, внимания, сенсомоторной координации у экспонированных детей была ниже в 1,2–2 раза относительно группы сравнения ($p = 0,001–0,034$). Установлена связь вероятности снижения уровня восприятия и мышления с содержанием марганца, алюминия в биосредах ($R^2 = 0,28–0,33$). У детей группы наблюдения выше в 1,2–1,5 раза уровень малонового диальдегида плазмы (вклад алюминия составил 25%, марганца — 31%) и гидроперекисей липидов (вклад алюминия — 71%), ниже в 1,2 раза антиоксидантная активность плазмы и отмечено повышение уровня нейтропина-3 (вклад марганца — 13%). Также у детей группы наблюдения выявлена тенденция к снижению уровня нейронспецифической енолазы в сыворотке крови (вклад алюминия составил 58%).

Ограничения исследования: возрастное ограничение возможностей применения серии тестовых испытаний.

Заключение. Показатели снижения уровня восприятия и логичности мышления, интенсификации перекисидации липидов и нарушения баланса нейротрофических факторов являются целевыми для мероприятий диагностической и профилактической направленности у детей в зоне влияния предприятий цветной металлургии.

Ключевые слова: гигиена; марганец; алюминий; атмосферный воздух; дошкольники; когнитивные функции; перекисно-антиоксидантный баланс; нейротрофические факторы; профилактика

Соблюдение этических стандартов. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами медико-биологических исследований, изложенных в Хельсинкской декларации (с дополнениями 2008 г.), национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP), одобрено локальным этическим комитетом ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Согласие пациентов. Каждый участник исследования (или его законный представитель) дал информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании и публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Гигиена и санитария».

Для цитирования: Валина С.Л., Устинова О.Ю., Савинков М.А., Ошева Л.В., Кобякова О.А., Эйсфельд Д.А. Роль техногенных химических факторов риска в развитии когнитивных дисфункций у детей в зоне влияния предприятий цветной металлургии. *Гигиена и санитария*. 2022; 101(11): 1354–1361. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-11-1354-1361> <https://elibrary.ru/mtuvcn>

Для корреспонденции: Валина Светлана Леонидовна, канд. мед. наук, зав. отд. гигиены детей и подростков ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь. E-mail: valina@fcrisk.ru

Участие авторов: Валина С.Л. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание текста, редактирование; Устинова О.Ю. — концепция и дизайн исследования, сбор материала и обработка данных, написание текста, редактирование; Савинков М.А. — сбор материала и обработка данных, статистическая обработка; Ошева Л.В. — написание текста; Кобякова О.А. — сбор материала и обработка данных; Эйсфельд Д.А. — концепция и дизайн исследования. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 06.09.2022 / Принята к печати: 03.10.2022 / Опубликовано: 30.11.2022

Svetlana L. Valina¹, Olga Yu. Ustinova^{1,2}, Maksim A. Savinkov¹, Larisa V. Osheeva¹,
Olga A. Kobyakova¹, Daria A. Eisfeld¹

A role of technogenic chemical risk factors in the development of cognitive dysfunctions in children in a zone of exposure to the non-ferrous metallurgic enterprises

¹The Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, of the Federal Service for Surveillance over Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Perm, 614045, Russian Federation;

²Perm State National Research University, Perm, 614990, Russian Federation

Introduction. Cognitive disorders in children reduce their social abilities and abilities to learn; therefore, correct diagnostics and prevention of such disorders is a pressing medical and social issue.

Materials and methods. The test group was made of two hundred sixty eight 4–7 years children lived and attended preschool children facilities in a zone exposed to emissions from a non-ferrous metallurgic enterprise. The reference group included 97 unexposed children of the same age. We analyzed ambient air quality on both territories. Cognitive processes were estimated by using a series of tests. Laboratory tests were aimed at estimating peroxidation-antioxidant balance, levels of neuromediators and neurotrophic factors in blood serum.

Results. The children from the test group had chemicals in their blood and urine in concentrations being both higher than the reference values and those detected in the reference group. Thus, manganese contents in their blood were by 1.3 times higher and aluminum contents in urine were by 1.7–2.2 times higher ($p < 0.001$). Tests applied to estimate development of perception, logical thinking, attention and sensorimotor coordination, revealed that the exposed children were by 1.2–2.0 times less efficient in doing them than their counterparts from the reference group ($p = 0.001–0.034$). We established a relationship between likelihood of poorer perception and thinking and contents of manganese and aluminum in biological media ($R^2 = 0.28–0.33$). The children in the test group had by 1.2–1.5 times higher contents of malonic dialdehyde (25% contributed by aluminum and 31% contributed by manganese) and lipid peroxides (71% contributed by aluminum) in blood plasma. Antioxidant activity of blood plasma was by 1.2 times lower in the test group, nurotropin-3 contents were higher (13% contributed by manganese) and neuron-specific enolase in blood serum tended to decrease (58% contributed by aluminum).

Limitations. Age-related limitations concerning the applied series of tests.

Conclusion. Poorer perception and logical thinking, intensified lipid peroxidation and impaired balance of neurotrophic factors are target indicators necessary when developing relevant medical and preventive activities for children in a zone exposed to a non-ferrous metallurgic enterprise.

Keywords: manganese; aluminum; ambient air; preschool children; cognitive functions; peroxide-antioxidant balance; neurotrophic factors

Compliance with ethical standards. The study was in accordance with the ethical principles of biomedical research set forth in the Declaration of Helsinki (as amended in 2008), the national standard of the Russian Federation GOST R 52379-2005 “Good Clinical Practice” (ICH E6 GCP), approved by the local ethics committee of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Technologies for Public Health Risk Management.

Patient consent. Each participant of the study (or his/her legal representative) gave informed voluntary written consent to participate in the study and publish personal medical information in an impersonal form in the journal “Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)”.

For citation: Valina S.L., Ustinova O.Yu., Savinkov M.A., Osheeva L.V., Kobyakova O.A., Eisfeld D.A. A role of technogenic chemical risk factors in the development of cognitive dysfunctions in children in a zone of exposure to the non-ferrous metallurgic enterprises. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2022; 101(11): 1354–1361. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-11-1354-1361> <https://elibrary.ru/mtuvcn> (In Russian)

For correspondence: Svetlana L. Valina, MD, PhD, head of the Department of Hygiene of children and adolescents of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, of the Federal Service for Surveillance over Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Perm, 614045, Russian Federation. E-mail: valina@fcrisk.ru

Information about authors:

Valina S.L., <https://orcid.org/0000-0003-1719-1598>
Ustinova O.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-3344-3361>
Savinkov M.A., <https://orcid.org/0000-0001-5776-8182>
Osheeva L.V., <https://orcid.org/0000-0002-0496-9164>
Kobyakova O.A., <https://orcid.org/0000-0002-8360-4090>
Eisfeld D.A., <https://orcid.org/0000-0002-0442-9010>

Contribution: Valina S.L. — study concept and design, statistical processing, text writing, editing; Ustinova O.Yu. — the concept and design of the study, the collection of material and data processing, writing the text, editing; Savinkov M.A. — collection of material and data processing, statistical processing; Osheeva L.V. — writing text; Kobyakova O.A. — collection of material and data processing; Eisfeld D.A. — the concept and design of the study. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: September 6, 2022 / Accepted: October 3, 2022 / Published: November 30, 2022

Введение

Когнитивные расстройства, подразумевающие собирательное обозначение различных нарушений высших церебральных функций в связи с диссоциацией процессов получения, переработки и анализа информации, являются одной из наиболее актуальных и значимых проблем современного общества с медико-социальной точки зрения [1–3]. Дошкольный возраст — это важнейший этап становления субъекта познавательной деятельности. Согласно литературным данным, у каждого пятого ребёнка отмечаются определённые проявления когнитивных расстройств разной степени выраженности, касающиеся различных направлений его познавательной деятельности [4]. Когнитивная недостаточность приводит в дальнейшем к трудностям в усвоении материала, умении концентрировать внимание, понимании, запоминании школьной программы [5].

Согласно научным данным, нарушения когнитивных функций могут быть обусловлены как непосредственным повреждением нервных клеток, так и изменением проницаемости гематоэнцефалического барьера, нейротрофическими и нейрометаболическими расстройствами [6]. Наряду с перинатальной патологией, травмой, нейроинфекцией, психо- и соматогенными расстройствами факторами риска когнитивных нарушений у детей может являться токсическое действие химических техногенных факторов среды обитания [7].

В современных условиях техногенное загрязнение окружающей среды является одним из основных факторов, индуцирующих снижение «качества здоровья» молодого поколения. Результаты исследований показывают, что патология центральной нервной системы (ЦНС) у детей, проживающих в условиях загрязнения среды обитания химическими веществами с нейротоксическими эффектами, обусловлена способностью ряда химических токсикантов проникать через гематоэнцефалический, гематоликворный, ликвороэнцефалический барьеры [8]. Существенный вклад в загрязнение атмосферного воздуха нейротропными химическими соединениями вносит цветная металлургия, в том числе алюминевая промышленность. Специфическими нейротропными компонентами, связанными с особенностями технологического процесса производства алюминия, являются содержащие алюминий соединения (преимущественно триоксид диалюминия) и марганец. Известно, что ионы алюминия и марганца активно вступают в окислительно-восстановительные реакции, образуя при этом более токсичные свободные радикалы (ОН·, NO·), тем самым вызывая повреждение мембран нейронов [9]. Кроме того, алюминий, проникая через гематоэнцефалический барьер, нарушает синтез и инактивацию нейромедиаторов, что приводит к дисфункции транспортных систем клеток ЦНС [7]. Установлено, что неблагоприятное воздействие марганца на ЦНС связано с подавлением ассоциативной функции астроцитов и нарушением медиаторного обмена, сопровождающимся возбуждающим действием глутамата и угнетением процессов торможения. Нарушая обмен биогенных аминов и ряда окислительных ферментов, марганец угнетает адренореактивные и активирует холинергические системы в синапсах подкорковых узлов и гипоталамуса, нарушая регуляцию адаптивных процессов [10]. Состояние функций высшей нервной деятельности может служить интегральным показателем деятельности ЦНС. Наиболее простым методом из существующих способов оценки функционального состояния ЦНС, основанным на объективных параметрах, является анализ результативности выполнения серии тестовых испытаний с применением компьютерных технологий [11].

Несмотря на то что идеальные маркеры повреждения головного мозга так и не найдены, в последнее время всё большее внимание в диагностике когнитивных нарушений привлекает лабораторное определение нейроспецифических белков. Согласно современным исследованиям, изменение их содержания происходит значительно раньше, чем фор-

мируются органические повреждения ЦНС, выявляемые инструментальными методами обследования, ввиду чего определение уровня нейроспецифических белков является перспективным методом ранней диагностики когнитивных дисфункций [12].

Установление патогенетических закономерностей развития когнитивных нарушений, доказанно связанных с воздействием нейротропных химических соединений техногенного происхождения, позволит разработать целенаправленные профилактические мероприятия, обеспечивающие снижение риска развития и прогрессирования патологии центральной нервной системы у детей, обусловленной воздействием алюминия и марганца в зоне влияния предприятий цветной металлургии.

Цель исследования — установление особенностей патогенетических механизмов развития нарушений когнитивных функций у детей в зоне влияния предприятий цветной металлургии.

Материалы и методы

Сравнительная гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха территории в зоне влияния предприятий цветной металлургии и территории без стационарных источников выбросов выполнена на основании данных ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае» в период 2018–2020 гг.

В исследовании приняли участие 365 детей в возрасте 4–7 лет (58,71% — мальчики, 41,29% — девочки). Группа наблюдения включала 268 детей в возрасте 4–7 лет (средний возраст $5,14 \pm 1,38$ года), проживающих и посещающих дошкольные образовательные организации (ДОО), расположенные в зоне влияния источников выбросов предприятия цветной металлургии. Группу сравнения составили 97 детей аналогичного возраста (средний возраст $5,46 \pm 1,70$ года), проживающих и посещающих ДОО вне зоны экспозиции. Исследуемые муниципальные автономные дошкольные образовательные учреждения общеразвивающего вида работают в режиме пятидневной рабочей недели с 12-часовым дневным пребыванием детей и осуществляют образовательные программы дошкольного образования в соответствии с федеральным государственным образовательным стандартом дошкольного образования и с учётом соответствующих примерных образовательных программ дошкольного образования. Основными источниками финансирования являются поступления из государственного и родительского ежемесячного платёжа. Группы были сопоставимы по возрастному, гендерному составу, социально-экономическим характеристикам семей ($p = 0,087–0,722$). Критерии включения: дети в возрасте 4–7 лет, проживающие и посещающие дошкольные образовательные организации, расположенные на исследуемых территориях. Критериями исключения являлось наличие в пре-, пери-, постнатальном периоде перенесённых заболеваний с повреждением головного мозга; приём в исследуемый период и за 3 мес до включения в исследование лекарственных препаратов, действующих на ЦНС; наличие острых или обострение хронических заболеваний. Согласно методике К.А. Отдельновой [13], объём выборки, сформированной произвольным способом, и уровень точности «ориентировочное знакомство» соответствуют пилотному исследованию.

Лабораторное и психологическое обследование детей выполнено с соблюдением этических принципов медико-биологических исследований, изложенных в Хельсинкской декларации (1964, 2008), в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP).

Оценка состояния когнитивных функций выполнена у дошкольников на основании результатов психологического тестирования с использованием компьютерного комплекса «НС-Психотест» («Нейрософт», Россия), системы для компьютеризированной психологической диагностики

Vienna Testsystem (SCHUNFRIED GmbH, Австрия). Серия тестовых испытаний включала методики диагностики аналитико-синтетической деятельности, логической обоснованности («Исключи лишнюю картинку» [14]), зрительного восприятия («Чего не хватает в этих рисунках» [15]) и логичности мышления («Чем залатать коврик»), внимания («Найди и вычеркни»), пространственного восприятия, сенсомоторной координации и точной моторики («Домик» Н.И. Гуткиной [16]), образной памяти («Запомни фигуры»). Теппинг-тест проводили для оценки уровня развития мелкой моторики руки, который напрямую связан с развитием межполушарного взаимодействия и соответственно с состоянием когнитивных показателей (внимание, память, речь и др.). Психологическое обследование проводилось неврологом, имеющим специализированную подготовку по клинической психологии.

Химико-аналитическое исследование биосред на содержание марганца (в крови) и алюминия (в моче) выполнено сотрудниками химико-аналитического отдела ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» в соответствии с действующими методическими документами (МУК 4.1. 3230–14¹, СТО М 25–2016²). Сопоставление содержания исследуемых веществ в биосредах экспонированных детей проводили с референтными значениями и аналогичными показателями у детей группы сравнения. Состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» оценивали по уровню гидроперекисей липидов в сыворотке крови, малонового диальдегида плазмы, антиоксидантной активности плазмы крови. Методом иммуноферментного анализа определяли содержание в сыворотке крови нейромедиаторов, обеспечивающих передачу нервного импульса (глутаминовая и γ -аминомасляная кислота), а также уровень нейроспецифических белков – нейронспецифической енолазы (NSE) и нейротропина-3 (NT3). Лабораторная диагностика выполнена стандартными унифицированными методами на автоматическом биохимическом анализаторе Keylab и иммуноферментном анализаторе Elx808IU.

Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, проводили с помощью программного комплекса Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) и разработанного отделом математического моделирования систем и процессов ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» программного обеспечения, совместимого с Microsoft Excel. Статистическую обработку данных выполняли с учётом характера распределения массива данных для каждого показателя группы наблюдения и группы сравнения, который оценивали, используя критерий согласия хи-квадрат. При соответствии случайных величин анализируемых показателей закону нормального распределения использовали параметрические методы статистики и рассчитывали статистические параметры. Для оценки характера зависимости показателей здоровья детей от содержания химических соединений в биосредах проведён расчёт относительного риска и его 95%-го доверительного интервала. Оценку достоверности параметров межгрупповых различий и адекватности модели проводили на основании однофакторного дисперсионного анализа по критерию Фишера ($F \geq 3,96$), коэффициенту детерминации (R^2) и t -критерию Стьюдента ($t \geq 2$) при заданном критерии значимости $p \leq 0,05$ [17]. В качестве адекватных выбирали модели, которые соответствовали статистическому критерию и являлись биологически правдоподобными.

¹ МУК 4.1.3230–14 Измерение массовых концентраций химических элементов в биосредах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой МУК (Методические указания по методам контроля) от 19.12.2014 г. № 4.1.3230–14. Применяется с 19.12.2014 г.

² Методика измерений массовых концентраций алюминия в биологических средах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой: СТО М25 – 2016. Пермь, 2016; 21 с.

Результаты

Мониторинговые исследования качества атмосферного воздуха, выполненные региональными лабораторными центрами и учреждениями Роспотребнадзора, показали, что доля проб воздуха, не соответствующих гигиеническим нормативам, на исследуемой территории наблюдения в 2018–2020 гг. составляла 2,1–3,4% и стабильно превышала в 2,7–3,6 раза общероссийские показатели (0,59%). По массе загрязнения предприятие цветной металлургии в селебной зоне формирует порядка 29% валового выброса загрязняющих веществ, в числе которых диалюминий диоксид, составляющий 20,747 т/г, марганец и его соединения – 0,003586 т/г. Согласно расчётным данным, разовые приземные концентрации марганца и его соединений на селебной территории превышали установленные гигиенические нормативы до 1,03 ПДК_{мр}, а среднегодовые концентрации – до 11 ПДК_{сг}, алюминий стабильно присутствовал на уровне до 1 ПДК_{сг}. В суммарной аэрогенной экспозиции доля алюминия составила 80,44%, марганца – 60,63%. В зону повышенного длительного (среднегодового) загрязнения попадает селебная территория площадью более 34,6 км². Численность детского населения в зоне превышения 1 ПДК_{сг} от всех источников выбросов составляет порядка 95,751 тыс. человек. Установлены зависимости повышенного уровня содержания химических веществ в биосредах от среднегодовой и среднесуточной доз веществ при хронической аэрогенной экспозиции, формируемой в том числе выбросами предприятия цветной металлургии, за предшествующий углублённому обследованию трёхлетний период (вклад в расчётную среднегодовую концентрацию от 0,5 до 99,9%): для алюминия в моче ($R^2 = 0,07$; $F = 25,34$; $p = 0,0001$), марганца в крови ($R^2 = 0,15$; $F = 59,64$; $p \leq 0,01$). В атмосферном воздухе территории сравнения марганец и алюминий были идентифицированы ниже предела обнаружения.

Сравнительный анализ результатов химико-аналитического исследования биосред показал, что у детей, проживающих в зоне влияния предприятий цветной металлургии, содержание марганца в крови превысило в 1,3 раза показатель группы сравнения ($0,0140 \pm 0,0010$ против $0,0110 \pm 0,0011$ мг/дм³; $p < 0,001$) и референтный уровень ($p < 0,001$). Кратность превышения содержания алюминия в моче детей группы наблюдения ($0,0102 \pm 0,0010$ мг/дм³) составила 2,2 раза относительно аналогичного показателя группы сравнения ($0,0047 \pm 0,0004$ мг/дм³; $p < 0,001$) и 1,7 раза – относительно референтного уровня ($p < 0,001$).

По итогам психологического обследования установлено, что результаты теста диагностики аналитико-синтетической деятельности, логической обоснованности («Исключи лишнюю картинку»), теста на определение восприятия («Чего не хватает в этих рисунках»), теста для изучения образной памяти («Запомни фигуры») у детей группы наблюдения и детей группы сравнения не имели статистически значимых межгрупповых различий ($p = 0,300–0,890$) (табл. 1).

Более низкий уровень развития восприятия и логичности мышления был выявлен у дошкольников группы наблюдения, которые набрали в 1,3 раза меньше баллов за выполнение задания ($p = 0,034$). Продуктивность внимания также была ниже у детей группы наблюдения, о чем свидетельствует в 2 раза меньшее количество набранных баллов за выполнение задания и в 1,3 раза большее количество допущенных ошибок ($p = 0,003$). Более высокий средний балл за совершённые ошибки при выполнении теста «Домик» Н.И. Гуткиной характеризует более низкий уровень пространственного восприятия и сенсомоторной координации, а также точной моторики у детей группы наблюдения относительно детей группы сравнения ($p = 0,007$). При анализе результатов теста на мелкую моторику методом теппинг-теста у экспонированных дошкольников выявлено меньшее количество попаданий как правой, так и левой рукой, чем у детей группы сравнения ($p = 0,001–0,010$). Логистический регрессионный анализ связей «химический

Таблица 1 / Table 1

Результаты психологического тестирования детей, $M \pm m$ The results of psychological testing children, $M \pm m$

Критерий Criterion	Оценка тестовых результатов Evaluation of test results	Группа наблюдения Observation group	Группа сравнения Comparison group	Достоверность различий Reliability of differences $p \leq 0.05$
Оценка аналитико-синтетической деятельности, логической обоснованности («Исключи лишнюю картинку») Evaluation of analytical and synthetic activities, logical validity ("Exclude an extra picture")	Количество баллов за выполнение задания The number of points for completing the task	2.40 ± 0.12	2.30 ± 0.19	0.840
Оценка восприятия («Чего не хватает в этих рисунках») Perceptual assessment ("What is missing in these drawings")	Количество баллов за выполнение задания The number of points for completing the task	5.30 ± 0.17	5.40 ± 0.25	0.890
Оценка восприятия и логичности мышления («Чем залатать коврик») Assessment of perception and logical thinking ("How to patch a rug")	Количество баллов за выполнение задания The number of points for completing the task	0.7 ± 0.1	0.90 ± 0.17	0.034
Оценка продуктивности внимания («Найди и вычеркни») Attention Productivity Assessment ("Find and Cross Out")	Количество ошибок Number of mistakes	17.50 ± 1.53	13.10 ± 2.45	0.003
	Количество баллов за выполнение задания The number of points for completing the task	0.10 ± 0.03	0.20 ± 0.05	0.003
Оценка пространственного восприятия и сенсомоторной координации, точной моторики («Домик» Н.И. Гуткиной) Assessment of spatial perception and sensorimotor coordination, fine motor skills ("House" by N.I. Gutkina)	Количество баллов за ошибки Number of points for mistakes	10.30 ± 0.47	9.00 ± 0.85	0.007
Оценка образной памяти («Запомни фигуры») Evaluation of figurative memory ("Remember the figures")	Количество баллов за выполнение задания The number of points for completing the task	4.60 ± 0.29	4.9 ± 0.5	0.450
	Количество баллов за ошибки Number of points for mistakes	0.30 ± 0.08	0.20 ± 0.11	0.320
	Продуктивность памяти, % Memory productivity, %	48.60 ± 3.08	52.0 ± 5.4	0.300
Оценка сенсомоторной координации, мелкой моторики (теппинг-тест) Assessment of sensorimotor coordination, fine motor skills (tapping test)	Количество попаданий (правая рука) Number of hits (right hand)	100.40 ± 7.58	124.30 ± 6.71	0.001
	Количество попаданий (левая рука) Number of hits (left hand)	96.60 ± 5.55	109.00 ± 7.62	0.010

Таблица 2 / Table 2

Параметры моделей зависимости «маркер экспозиции — когнитивные функции»

Parameters of the dependency models "exposure marker - cognitive functions"

Маркер экспозиции Exposure marker	Маркер эффекта Effect marker	Направление изменения показателя Direction of change of the indicator	b_0	b_1	Критерий Фишера Fisher criterion F	Коэффициент детерминации Coefficient of determination R^2	Достоверность модели Model validity $p \leq 0.05$
Алюминий в моче, мг/дм ³ Aluminum in urine, mg/dm ³	Восприятие, логичность мышления, балл Perception, logical thinking, score	Снижение Decline	-0.80	-82.51	163.62	0.33	< 0.001
Марганец в крови, мг/дм ³ Manganese in the blood, mg/dm ³	Восприятие, логичность мышления, балл Perception, logical thinking, score	Снижение Decline	-0.14	-19.98	138.23	0.28	< 0.001

Таблица 3 / Table 3

Результаты лабораторного исследования, $M \pm m$
Testing results, $M \pm m$

Показатель Index	Физиологический норматив Physiological norm	Группа наблюдения Observation group	Группа сравнения Comparison group	Достоверность различий Reliability of differences $p \leq 0.05$
Антиоксидантная активность плазмы крови, % Antioxidant activity of blood plasma, %	36.2–38.6	31.93 ± 0.66	37.09 ± 1.15	< 0.001
Малоновый диальдегид плазмы, мкмоль/см ³ Plasma malondialdehyde, $\mu\text{mol}/\text{cm}^3$	1.8–2.5	2.80 ± 0.09	2.36 ± 0.09	< 0.001
Гидроперекиси липидов, мкмоль/дм ³ Lipid hydroperoxides, $\mu\text{mol}/\text{dm}^3$	0–350	298.13 ± 59.61	204.57 ± 20.37	0.005
Гамма-аминомасляная кислота, мкмоль/дм ³ Gamma-aminobutyric acid, $\mu\text{mol}/\text{dm}^3$ translation	0.039–0.319	0.20 ± 0.02	0.20 ± 0.03	0.950
Глутаминовая кислота, мкмоль/дм ³ Glutamic acid, $\mu\text{mol}/\text{dm}^3$	83.24–131.24	104.12 ± 2.93	103.92 ± 6.09	0.954
Нейротропин-3, пг/см ³ Neurotrophin-3, pg/cm^3	5.72–8.18	8.67 ± 0.59	7.54 ± 1.15	0.048
Нейронспецифическая енолаза, мкг/дм ³ Neuron-specific enolase, $\mu\text{g}/\text{dm}^3$	0–13	7.90 ± 0.63	9.46 ± 1.47	0.058

Таблица 4 / Table 4

Параметры моделей зависимости «маркер экспозиции – лабораторные показатели»
Parameters of the dependency models "exposure marker – laboratory indicators"

Маркер экспозиции Exposure marker	Маркер эффекта Effect marker	Направление изменения показателя Direction of change of exponent	Параметры модели «маркер экспозиции – показатель ответа» Parameters of the "exposure marker – response rate" model			Достоверность модели Model validity $p \leq 0.05$
			b_0	b_1	R^2	
Алюминий в моче, мг/дм ³ Aluminum in urine, mg/dm^3	Гидроперекиси липидов, мкмоль/дм ³ Lipid hydroperoxides, $\mu\text{mol}/\text{dm}^3$	Повышение Elevation	–3.44	141.26	0.71	0.0001
	Малоновый диальдегид, мкмоль/см ³ Malondialdehyde, $\mu\text{mol}/\text{cm}^3$	Повышение Elevation	–0.75	82.86	0.25	0.0001
	Нейронспецифическая енолаза, мкг/дм ³ Neuron-specific enolase, $\mu\text{g}/\text{dm}^3$	Понижение Fall	–2.38	–7.10	0.58	< 0.001
Марганец в крови, мг/дм ³ Manganese in blood, mg/dm^3	Нейротропин-3, пг/см ³ Neurotrophin-3, pg/cm^3	Повышение Elevation	–0.33	9.27	0.13	0.002
	Малоновый диальдегид, мкмоль/см ³ Malondialdehyde, $\mu\text{mol}/\text{cm}^3$	Повышение Elevation	–0.46	18.70	0.31	0.0001

фактор в биосредах – изменение когнитивных функций по результатам психологического тестирования» показал наличие связи вероятности снижения уровня восприятия и логичности мышления с содержанием алюминия в моче ($R^2 = 0,33$; $F = 163,6$; $p < 0,001$), марганца в крови ($R^2 = 0,28$; $F = 138,2$; $p < 0,001$) (табл. 2).

Сравнительный анализ результатов лабораторных исследований позволил установить у каждого второго ребёнка группы наблюдения (50,8 против 27,2% в группе сравнения; $p < 0,001$) повышенное содержание в крови гидроперекисей липидов, что свидетельствует об интенсификации свободнорадикального повреждения клеточных мембран (табл. 3).

Кроме того, у экспонированных детей отмечался в 1,2 раза более высокий уровень маркера оксидативного стресса – малонового диальдегида плазмы. Истощение антиоксидантной защиты по уровню антиоксидантной активности плазмы установлено у 76,8% дошкольников группы наблюдения, что в 2,2 раза больше, чем в группе сравнения (35,5; $p < 0,001$; OR = 6,08; DI = 3,72–10,20; $p < 0,001$). Активация процесса восстановления повреждённых нейрональных структур у 51,6% детей группы наблюдения (против 26,9% в группе сравнения; $p < 0,001$) выражалась в повышении уровня нейротропина-3 в сыворотке крови,

среднегрупповое значение которого превышало в 1,2 раза показатель группы сравнения ($p = 0,048$). Средняя концентрация нейротрофического фактора головного мозга NSE в сыворотке крови экспонированных детей имела тенденцию к снижению – в 1,2 раза относительно аналогичного показателя группы сравнения ($p = 0,058$). Сравнительный анализ средних уровней глутаминовой и γ -аминомасляной кислот в сыворотке крови детей исследуемых территорий показал отсутствие статистически значимых межгрупповых различий ($p = 0,950$ – $0,954$) и отклонений от физиологических нормативов.

Моделирование причинно-следственных связей «концентрация химического вещества в биосредах – изменение лабораторного показателя» позволило установить адекватные модели зависимости активизации окислительного повреждения клеток (увеличение уровня малонового диальдегида плазмы и гидроперекисей липидов) от содержания алюминия в моче и марганца в крови (табл. 4).

Установлены статистически значимые связи: повышение уровня нейротропина-3 в сыворотке крови с увеличением концентрации марганца в крови и понижение уровня нейронспецифической енолазы в сыворотке крови с увеличением содержания алюминия в моче.

Обсуждение

У детей, проживающих и посещающих дошкольные образовательные организации в зоне влияния источников выбросов предприятий цветной металлургии, в условиях существующего качества атмосферного воздуха уровни марганца в крови и алюминия в моче превышали в 1,3–2,2 раза показатели группы сравнения и в 1,3–1,7 раза – референтные уровни ($p < 0,001$).

Выявленные в ходе выполнения серии тестовых испытаний с применением компьютерных технологий, снижающих роль субъективного фактора в интерпретации результатов, различия в уровнях развития восприятия и логичности мышления, продуктивности внимания, сенсомоторной координации, а также точной моторики свидетельствуют о снижении когнитивных функций у детей в условиях аэрогенной экспозиции марганцем и алюминием ($p = 0,001–0,034$). По итогам исследования уровня логического мышления, являющегося одним из ключевых психических процессов, дети группы наблюдения, в биосредах (кровь, моча) которых отмечены повышенные концентрации марганца (вклад 28%) и алюминия (вклад 33%), набрали в 1,3 раза меньше баллов за выполнение диагностического задания.

В основе механизмов нарушений высших церебральных функций у детей под воздействием различных факторов гипоксически-ишемического, травматического, токсического, инфекционного характера могут лежать изменения нейроморфологии с формированием нейросенсорных и нейромоторных изменений органического и функционального генеза, микроциркуляторные расстройства и длительная гипоксия, функциональные дисрегуляторные расстройства, приводящие как к непосредственному повреждению ЦНС, так и к нарушениям проницаемости гематоэнцефалического барьера, нейротрофическим расстройствам [6, 18]. На активацию свободнорадикальных процессов у экспонированных детей указывает в 1,2–1,5 раза более высокий уровень малонового диальдегида плазмы (вклад марганца 31%, алюминия – 25%) и гидроперекисей липидов (вклад алюминия 71%), что согласуется с данными других авторов [19–22]. Вероятность нарушения баланса антиоксидантной системы, которой отведена первостепенная цитопротекторная роль в антирадикальной защите, у этих детей была выше в 6 раз по сравнению с дошкольниками группы сравнения ($OR = 6,08$).

Вследствие окислительного стресса и сопровождающей его гипоксии, как правило, происходит нарушение метаболизма нервных клеток, ускорение процессов апоптоза. Гибель клеток нервной ткани сопровождается увеличением синтеза нейроспецифических пептидов, в том числе нейротропина-3, принадлежащего к семейству факторов роста и играющего важную роль в регенерации повреждённых нейрональных структур, что является естественной защитной реакцией клеток [23]. Подтверждение данного процесса – увеличение у каждого второго ребёнка группы наблюдения содержания нейротропина-3 в сыворотке крови (вклад марганца составляет 13%).

Анализ данных литературы показал, что NSE, содержащаяся в цитоплазме нейронов и клеток нейроэндокринного происхождения, являясь клеточным ферментом, высвобождается при повреждении плазматической мембраны нейронов и даёт возможность судить о степени выраженности повреждений нейронов и нарушении мембранной функции гематоэнцефалического барьера [12, 24–26]. Обнаруженная в данном исследовании тенденция к снижению активности NSE (вклад алюминия составил 58%), по-видимому, является следствием энергетического дефицита в тканях мозга и свидетельствует о возможном нарушении нейронального гликолиза. Подобный результат был получен при проведении экспериментального исследования отдалённых последствий острых отравлений нейротоксикантами [23].

Ограничения экстраполяции полученных данных на детей младше четырёх и старше семи лет обусловлены возрастными границами применения психологических тестов.

Заключение

1. В условиях существующего качества атмосферного воздуха в зоне влияния источников выбросов предприятия цветной металлургии у детей установлено повышенное относительно референтного уровня и показателей группы сравнения содержание марганца в крови в 1,3 раза, алюминия в моче – в 1,7–2,2 раза ($p < 0,001$).

2. У экспонированных дошкольников при сопоставлении с группой сравнения выявлено по результатам серии тестовых испытаний статистически значимое снижение уровня развития познавательной деятельности, а именно процессов восприятия и логичности мышления, внимания, сенсомоторной координации ($p = 0,001–0,034$). Исследованием доказано, что затруднение процесса мышления, представляющего высшую стадию познания, связано с повышенным содержанием марганца в крови и алюминия в моче (вклад 28–33%).

3. У детей, проживающих в зоне аэрогенной экспозиции нейротоксикантами (марганец, алюминий), установлена активация в 1,2–1,5 раза процессов перекисного окисления липидов по уровню малонового диальдегида плазмы (вклад алюминия и марганца 25–31%), зафиксировано нарушение баланса нейротрофических факторов в виде повышения содержания в сыворотке крови нейротропина-3 (вклад марганца составил 13%) и отмечена тенденция к снижению нейронспецифической енолазы (вклад алюминия 58%).

4. Серия психологических тестовых испытаний для установления особенностей протекания познавательных процессов, изучение состояния перекисно-антиоксидантного баланса и уровня нейротрофических факторов головного мозга позволяет выделить группу риска и оптимизировать меры профилактики когнитивных нарушений у детей, проживающих в зоне источников выбросов предприятий цветной металлургии.

Литература

(п.п. 9, 22, 24–26 см. References)

1. Сетко Н.П., Жданова О.М., Сетко А.Г. Психофизиологическая характеристика особенностей становления когнитивных функций у учащихся старших классов. *Гигиена и санитария*. 2021; 100(4): 358–64. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-4-358-364>
2. Екушева Е.В. Когнитивные нарушения – актуальная междисциплинарная проблема. *РМЖ*. 2018; 26(12-1): 32–7.
3. Рукавишников В.С., Ефимова Н.В., Мыльникова И.В., Журба О.М. Оценка воздействия допустимых концентраций формальдегида на функциональное состояние центральной нервной системы подростков. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(5): 474–8. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2017-96-5-474-478>
4. Гамаюнова Т.Ю., Куташов В.А. Пантогам в лечении когнитивных расстройств у детей. *Молодой ученый*. 2015; (22): 244–6.
5. Елшанский С.П. Когнитивная неэффективность школьного обучения в условиях цифровизации. *Сибирский психологический журнал*. 2021; (79): 130–52. <https://doi.org/10.17223/17267080/79/8>
6. Немкова С.А., Маслова О.И., Каркашадзе Г.А., Курбатов Ю.Н., Подкорытова И.В. Использование полипептидного стимулятора в комплексном лечении когнитивных нарушений у детей с заболеваниями центральной нервной системы. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9(5): 80–4.
7. Жданова-Заплесвичко И.Г., Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В. Биомаркеры неканцерогенных негативных эффектов со стороны центральной нервной системы у детей в зоне влияния источников выбросов алюминиевого производства. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(5): 461–9. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2018-97-5-461-469>

8. Боев В.М., Георги И.В., Кряжев Д.А., Кряжева Е.А. Гигиеническая оценка риска здоровью населения при воздействии веществ, поступающих из бытовых смесителей в питьевую воду. *Анализ риска здоровью*. 2021; (4): 50–7. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.4.05>
10. Бонь Е.И. Характеристика медиаторов и модуляторов, их биологическая роль в функционировании нервной системы. *Вестник Новгородского государственного университета*. 2021; (1): 6–14. [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1\(122\).6-14](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1(122).6-14)
11. Шутова С.В., Муравьева И.В. Сенсомоторные реакции как характеристика функционального состояния ЦНС. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки*. 2013; 18(5–3): 2831–40.
12. Маркелова Е.В., Зенина А.А., Кадыров Р.В. Нейропептиды как маркеры повреждения головного мозга. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; (5): 206.
13. Отдельнова К.А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях. *Сборник трудов 2-го ММИ*. 1980; 150(6): 18–22.
14. Забрамная С.Д. *Психолого-педагогическая диагностика умственного развития детей*. М.: Просвещение-Владос; 1995.
15. Немов Р.С. *Психология*. М.: Владос; 2001.
16. Гуткина Н.И. *Психологическая готовность к школе*. СПб.: Питер; 2004.
17. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. Пер. с англ. М.: Практика; 1998.
18. Парцалис Е.М. Факторы риска нарушения когнитивного развития у детей (обзор). *Новые исследования*. 2013; (2): 4–22.
19. Гмошинский И.В., Хотимченко С.А. Оценка риска никельсодержащих наноматериалов: характеристика опасности *in vivo*. *Анализ риска здоровью*. 2021; 3(2): 177–91. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.2.17>
20. Дубенко С.Э. Эффективность использования специализированного пищевого продукта у рабочих медной промышленности. *Гигиена и санитария*. 2021; 100(3): 254–60. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-3-254-260>
21. Алексеев В.Б., Шур П.З., Шляпников Д.М., Костарев В.Г. Гигиеническая оценка влияния условий труда на здоровье работников комплекса по производству фталевого ангидрида и фумаровой кислоты. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(1): 54–8. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2018-97-1-54-58>
23. Кострова Т.А. Экспериментальная оценка изменений нейротрофических и апоптотических факторов в реализации отдаленных последствий острого тяжелого отравления тиопенталом натрия. *Токсикологический вестник*. 2019; (5): 49–53. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2019-5-49-53>
1. Setko N.P., Zhdanova O.M., Setko A.G. Psychophysiological characteristics of the features of the establishment of cognitive functions in senior pupils. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2021; 100(4): 358–64. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-4-358-364> (in Russian)
2. Ekusheva E.V. Cognitive impairment — relevant interdisciplinary problem. *RMZh*. 2018; 26(12-1): 32–7. (in Russian)
3. Rukavishnikov V.S., Efimova N.V., Myl'nikova I.V., Zhurba O.M. Assessment of the impact of admissible concentrations of formaldehyde on the functional state of the central nervous system in adolescents. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2017; 96(5): 474–8. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2017-96-5-474-478> (in Russian)
4. Gamayunova T.Yu., Kutashov V.A. Pantogam in the treatment of cognitive disorders in children. *Molodoy uchenyy*. 2015; (22): 244–6. (in Russian)
5. Elshanskiy S.P. Cognitive inefficiency of school education in the context of digitalization. *Sibirskiy psikhologicheskii zhurnal*. 2021; (79): 130–52. <https://doi.org/10.17223/17267080/79/8> (in Russian)
6. Nemkova S.A., Maslova O.I., Karkashadze G.A., Kurbatov Yu.N., Podkorytova I.V. The polypeptide stimulator application in complex treatment of cognitive disorders in children with diseases of the central nervous system. *Pediatriceskaya farmakologiya*. 2012; 9(5): 80–4. (in Russian)
7. Zhdanova-Zaplesvichko I.G., Zemlyanova M.A., Kol'dibekova Yu.V. Biological markers of non-carcinogenic negative impacts on the central nervous system of children in the area with exposure to aluminum production emissions. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2018; 97(5): 461–9. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2018-97-5-461-469> (in Russian)
8. Boev V.M., Georgi I.V., Kryazhev D.A., Kryazheva E.A. Hygienic assessment of population health risk under exposure to chemicals that penetrate drinking water from household water mixers. *Analiz riska zdorov'yu*. 2021; (4): 50–7. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.4.05> (in Russian)
9. Fitsanakis V., Au C., Erikson K., Aschner M. The effects of manganese on glutamate, dopamine and gamma-aminobutyric acid regulation. *Neurochem. Int*. 2006; 48(6–7): 426–33. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2005.10.012>
10. Bon' E.I. Characteristics of mediators and modulators, their biological role in the functioning of the nervous system. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2021; (1): 6–14. [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1\(122\).6-14](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1(122).6-14) (in Russian)
11. Shutova S.V., Murav'eva I.V. Sensorimotor reactions as characteristics of functional state of CNS. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki*. 2013; 18(5–3): 2831–40. (in Russian)
12. Markelova E.V., Zenina A.A., Kadyrov R.V. Neuropeptides as markers of traumatic brain injury. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018; (5): 206. (in Russian)
13. Otdel'nova K.A. Determination of the required number of observations in social and hygienic studies. *Sbornik trudov 2-go MMI*. 1980; 150(6): 18–22. (in Russian)
14. Zabramnaya S.D. *Psychological and Pedagogical Diagnostics of Mental Development of Children [Psikhologo-pedagogicheskaya diagnostika umstvennogo razvitiya detey]*. Moscow: Prosveshchenie-Vladost; 1995. (in Russian)
15. Nemov R.S. *Psychology [Psikhologiya]*. Moscow: Vladost; 2001. (in Russian)
16. Gutkina N.I. *Psychological Readiness for School [Psikhologicheskaya gotovnost' k shkole]*. St. Petersburg: Piter; 2004. (in Russian)
17. Glantz S.A. *Primer of Biostatistics*. New-York: McGraw-Hill; 1994.
18. Partsalis E.M. Risk factors of violation of cognitive development in children (review). *Novye issledovaniya*. 2013; (2): 4–22. (in Russian)
19. Gmshinskiy I.V., Khotimchenko S.A. Assessing risks caused by nickel-containing nanomaterials: hazard characterization *in vivo*. *Analiz riska zdorov'yu*. 2021; 3(2): 177–91. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.2.17> (in Russian)
20. Dubenko S.E. Effectiveness of the use of specialized food item among copper industry workers. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2021; 100(3): 254–60. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-3-254-260> (in Russian)
21. Alekseev V.B., Shur P.Z., Shlyapnikov D.M., Kostarev V.G. Hygienic evaluation of the impact of working conditions on the health of workers of the complex for production of phthalic anhydride and fumaric acid. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2018; 97(1): 54–8. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2018-97-1-54-58> (in Russian)
22. Chetverkina K.V. On determination of reference chloroform content in children's blood. *Analiz riska zdorov'yu*. 2018; (3): 85–93. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2018.3.09.eng>
23. Kostrova T.A. Experimental evaluation of changes in neurotrophic and apoptotic factors in the implementation of long-term consequences of acute severe poisoning by sodium thiopental. *Toksikologicheskii vestnik*. 2019; (5): 49–53. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2019-5-49-53> (in Russian)
24. Haque A., Polcyn R., Matzelle D., Banik N.L. New insights into the role of neuron-specific enolase in neuro-inflammation, neurodegeneration, and neuroprotection. *Brain Sci*. 2018; 8(2): 33. <https://doi.org/10.3390/brainsci8020033>
25. Müller J., Bissmann B., Becker C., Beck K., Loretz N., Gross S., et al. Neuron-specific enolase (NSE) predicts long-term mortality in adult patients after cardiac arrest: results from a prospective trial. *Medicine (Basel)*. 2021; 8(11): 72. <https://doi.org/10.3390/med8110072>
26. Hong R.H., Zhu J., Li Z.Z., Yuan J., Zhao P., Ding J., et al. Red blood cell distribution width is associated with neuronal damage in acute ischemic stroke. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12(10): 9855–67. <https://doi.org/10.18632/aging.103250>

References