



Научная статья

## МЕТААНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПОЛА И ВОЗРАСТА НА СЕЗОННУЮ ДИНАМИКУ РИСКА ИНСУЛЬТОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Н.В. Кузьменко<sup>1,2</sup>, М.Г. Плисс<sup>1,2</sup>, В.А. Цырлин<sup>1</sup>, М.М. Галагудза<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Россия, г. Санкт-Петербург, 197341, ул. Аккуратова, 2

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

*С помощью метаанализа исследована зависимость сезонной динамики риска геморрагических (ГИ) и ишемических (ИИ) инсультов от пола и возраста.*

*Всего для данного метаанализа были отобраны 22 публикации, исследующие сезонную динамику ГИ, из них в восьми публикациях была представлена статистика отдельно для мужчин и женщин, а в трех работах – статистика для разных возрастных групп. Также для метаанализа было отобрано 28 публикаций, исследующих сезонную динамику ИИ, из них в 11 была представлена статистика отдельно для мужчин и женщин, а в трех работах – статистика для разных возрастных групп.*

*Метаанализ сезонной динамики ГИ показал, что риск ГИ менее вероятен в более теплый сезон, по сравнению с более холодным. У мужчин риск ГИ был самым большим зимой и весной, у женщин – зимой. Зависимость риска ГИ от понижения температуры воздуха была одинаковой у мужчин и женщин. По итогам метаанализа (без учета пола и возраста) минимальная вероятность ИИ приходится на осень. Зимой у женщин риск ИИ был значимо больше по сравнению с другими сезонами. У мужчин сезонная динамика ИИ была не выражена. У старых людей общий риск инсульта увеличивался, особенно возрастала частота ИИ. У людей старше 65 лет была значимая зависимость увеличения риска ГИ от понижения температуры воздуха. У людей моложе 65 лет риск ГИ не был ассоциирован с похолоданием. Понижение температуры одинаково усиливало риск ИИ в обеих возрастных группах.*

*Полученные результаты позволяют сделать вывод, что пол и возраст могут оказывать влияние на сезонный риск инсультов.*

**Ключевые слова:** геморрагический инсульт, ишемический инсульт, сезон, пол, возраст, риск, сезонная динамика, метаанализ.

В 2019 г. приблизительно у 101 млн человек случился инсульт, а 6,55 млн человек умерли от него [1]. Инсульт является одной из основных причин инвалидизации населения.

Стандартизированные по возрасту показатели DALY (Disability Adjusted Life Years) и смертности от инсульта значительно выше у мужчин, по сравнению с женщинами, но распространенность выше у

© Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Цырлин В.А., Галагудза М.М., 2023

**Кузьменко Наталья Владимировна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии; младший научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения (e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru; тел.: 8 (921) 447-75-81; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6027-7325>).

**Плисс Михаил Геневич** – кандидат медицинских наук, заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии, заведующий лабораторией биофизики кровообращения (e-mail: pliss@nieckf.ru; тел.: 8 (812) 702-37-49 (доб. 003067); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1515-1616>).

**Цырлин Виталий Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии (e-mail: tsyrlnva@mail.ru; тел.: 8 (812) 702-37-49; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7767-8560>).

**Галагудза Михаил Михайлович** – член-корреспондент, профессор РАН, доктор медицинских наук, директор Института экспериментальной медицины (e-mail: galagoudza@mail.ru; тел.: 8 (812) 702-37-49; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5129-9944>).

женщин [1]. Почти треть всех инсультов приходится на возраст старше 80 лет [2], но при этом у мужчин в среднем инсульт случается в более молодом возрасте, чем у женщин [3]. У женщин репродуктивного возраста, с одной стороны, высокий уровень эстрогенов служит защитой от сердечно-сосудистых событий (ССС), с другой стороны, беременность и прием контрацептивов увеличивают риск инсульта. Кроме того, риск ССС увеличивают факторы, связанные с образом жизни (переедание, злоупотребление алкоголем, курение), которые в большей степени характерны для мужчин, чем для женщин [4].

Смена сезонов сопровождается как изменением внешних метеорологических условий (температуры и влажности воздуха, величины и вариативности атмосферного давления, парциальной плотности кислорода в воздухе), так и изменениями функционирования организма и образа жизни. Зимой, по сравнению с летом, у людей возрастает уровень артериального давления (АД), индекс массы тела, активность тиреоидных гормонов, гематокрит, уровень гемоглобина, показателей липидного профиля и глюкозы [5–9], что может способствовать увеличению риска ССС зимой. Ранее проведенные метаанализы показали, что существенных различий в сезонной динамике показателей общего метаболизма между мужчинами и женщинами нет [5–10].

Наши исследования не выявили убедительных доказательств влияния возраста на сезонную динамику функционирования организма у здоровых людей [5–10]. Однако известно, что пожилой возраст ассоциирован с угнетением вегетативных механизмов контроля, в связи с чем изменяется когерентность ответа организма на различные стимулы, в том числе и метеорологические [11, 12]. Охлаждение вызывает у пожилых людей, по сравнению с молодыми, больший подъем систолического АД и увеличение активности симпатической нервной системы, а умеренная гипертермия – ослабленную тахикардическую реакцию и тенденцию уменьшения гипотензивного ответа диастолического АД [13]. При гипоксии пожилые добровольцы, по сравнению с молодыми, демонстрировали аналогичный или увеличенный подъем АД, но меньшее учащение сердечного ритма [14, 15]. Возрастные нарушения церебрального кровообращения в условиях изменения перфузии головного мозга при жаре, холоде, гипоксии могут спровоцировать обмороки и инсульты. Наличие сердечно-сосудистой патологии еще больше усугубляет дисбаланс. Например, у больных сердечной недостаточностью при гипертермии отмечается ослабление сердечно-сосудистого ответа, по сравнению со здоровыми людьми аналогичного возраста [12]. У пациентов с артериальной гипертензией наблюдается усиление гипертензивной реакции при воздействии холода [16]. Ги-

пертензивные пациенты, по сравнению со здоровыми людьми, демонстрируют большую разницу между значениями АД зимой и летом [17].

**Цель исследования** – с помощью метаанализа публикаций проанализировать зависимость сезонной динамики геморрагических инсультов (ГИ) и ишемических инсультов (ИИ) от пола и возраста.

**Материалы и методы.** Метаанализ был выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA<sup>1</sup>. В данном метаанализе были использованы публикации, отобранные для метаанализа зависимости ГИ и ИИ от климата региона [18]. Стратегия поиска и отбора публикаций подробно описана в [18]. Для данного метаанализа она была аналогичной, но точная географическая локализация проведения исследования была не важна. Поиск проводил в базах PubMed и Scopus по ключевым словам: инсульт, ишемический инсульт, геморрагический инсульт, инфаркт мозга, ишемия мозга, сезон.

Отбирались публикации, посвященные изучению сезонной динамики событий / госпитализаций ГИ, ИИ, но не смертей от них. Данные по ГИ и ИИ должны были быть представлены отдельно в абсолютных величинах (или в форме, позволяющей рассчитать абсолютную величину за год и за каждый сезон). При отборе публикаций учитывались методы постановки диагноза, из-за несовершенства диагностики были исключены исследования, проведенные до 1980 г.

В ходе метаанализа рассчитывался сезонный риск ГИ и ИИ без учета пола и возраста и с учетом таковых. При анализе зависимости риска инсульта от пола возраст не учитывался, а при анализе зависимости риска инсульта от возраста не был учтен пол. Если в публикации была представлена статистика по подтипам внутри ГИ и ИИ, то она объединялась, как в метаанализе [18].

**Статистика.** Метаанализ был проведен с помощью статистической программы Review Manager 5.3 (Cochrane Library). Для анализа был использован Mantel Haenszel (odds ratio – отношение шансов) тест, который позволяет определить силу связи между событиями. Гетерогенность включенных в метаанализ исследований устанавливали по критерию  $I^2$ . Выбор модели фиксированных или рандомизированных эффектов осуществлялся в соответствии с рекомендациями<sup>2</sup>. Для оценки статистической значимости средневзвешенного размера эффекта применялся Z-тест. Доверительный интервал – 95 %. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Графики воронки использовались для выявления предвзятости при отборе публикаций.

**Результаты и их обсуждение.** По теме метаанализа было найдено 746 публикаций, из них 42 обзора литературы [18]. Для метаанализа были отобраны 22 публикации, исследующие сезонную

<sup>1</sup> PRISMA [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.prisma-statement.org> (дата обращения: 01.02.2020).

<sup>2</sup> Introduction to Meta-analysis / M. Borenstein, L.V. Hedges, J.P.T. Higgins, H.R. Rothstein. – Wiley: Chichester, 2009. – 421 p.

Публикации, отобранные для метаанализа

Публикация	Общее число событий		Ср. возраст	Доля мужчин, %		Диагностика
	ГИ	ИИ		ГИ	ИИ	
Billar J., 1988 [19]	690	1357	-	43	55,7	ГРИ
Cho S., 2018 [20]	-	63564	≥40	-	53	КВОЗ
Choi Y.I., 2015 [21]	-	968	67,6	-	60,9	МРТ
Ding J., 2018 [22]	-	84	39,9	-	52,2	КТ, МРТ
Евзельман М.А., 2019 [23]	-	1144	73,5	-	30	КТ, МРТ
Feigin V.L., 1998 [24]	64	214	49,5*	36**	38**	КТ
Fodor D.M., 2018 [25]	114	969	70,5*	55,3**	52,5**	КВОЗ
Giroud M., 1989 [26]	45	226	≥10	-	-	КТ
Hakan T., 2003 [27]	761	-	8–82	45**	-	КТ
Huang Q., 2019 [28]	2555	-	55,1	37,5	-	КТ
Jakovljević D., 1996 [29]	2493	12737	≥25*	52**	49**	КВОЗ
Karagiannis A., 2010 [30]	-	1452	72,5	-	50**	-
Khan F.A., 2005 [31]	896	5086	75,1	48**	49**	КТ
Klimaszewska K., 2007 [32]	-	1173	72,4	-	-	-
Knezovic M., 2018 [33]	251	1712	18–104	50	50	-
Kumar P., 2015 [34]	436	663	54	69**	70,6**	-
Liu Y., 2018 [35]	-	961	69,1	-	66,9	КВОЗ
Manfredini R., 2010 [36]	-	43642	76,8	-	45,5**	КТ
Mao Y., 2015 [37]	632	2202	71	57,6	55,4	КТ, МРТ
Ogata T., 2004 [38]	-	12660	71	-	62,7**	-
Ostbye T., 1997 [39]	20545	-	≥15	39**	-	-
Palm F., 2013 [40]	202	1547	71,7	-	-	КТ, МРТ
Park H., 2008 [41]	1472	1357	59	-	-	-
Passero S., 2000 [42]	1018	-	63,6	62	-	КТ
Ricci S., 1992 [43]	52	286	-	-	-	КТ
Salam A., 2019 [44]	698	2956	54,4	-	-	КВОЗ
Simovic S., 2017 [45]	-	415	72,1*	-	50,4	КТ, МРТ
Soomro M.A., 2011 [46]	46	85	15–88	58,7**	57,6**	КТ
Spengos K., 2003 [47]	197	823	22–95	-	-	КТ, МРТ
Telman G., 2017 [48]	974	-	18–101	59,8	-	КТ, МРТ
Toyoda K., 2018 [49]	-	2965	74,1	-	60,5**	КТ, МРТ
Van Donkelaar C.E., 2018 [50]	1535	-	56	38	-	КТ
Vodonos A., 2017 [51]	-	1174	73,8	-	56,6**	-
Zhong H., 2018 [52]	421	1115	54	-	-	КТ, МРТ

Примечание: ГИ – геморрагический инсульт, ИИ – ишемический инсульт, ГРИ – Гарвардский регистр инсультов, МРТ – магнитно-резонансная томография, КТ – компьютерная томография, КВОЗ – критерии Всемирной организации здравоохранения; \* – статистика представлена отдельно для групп разного возраста, \*\* – статистика представлена отдельно для мужчин и женщин, (-) – нет информации.

динамику ГИ, из них в восьми была представлена статистика отдельно для мужчин и женщин, а в трех работах – статистика для разных возрастных групп (табл. 1). Также для метаанализа было отобрано 28 публикаций, исследующих сезонную динамику ИИ, из них в 11 была представлена статистика отдельно для мужчин и женщин, а в трех работах – статистика для разных возрастных групп (см. табл. 1). В 16 публикациях одновременно исследовалась сезонная динамика ГИ и ИИ.

Всего было проанализировано 36 097 случаев ГИ без учета пола и возраста, а также 10 489 случаев у мужчин и 14 866 – у женщин, 606 случаев у лиц молодого и среднего возраста, 708 – у лиц старше 65 лет. Хотя по результатам исследований, в которых представлена статистика ГИ отдельно для мужчин и женщин, получается, что у женщин ГИ случались чаще, общая статистика всех отобранных исследований сви-

детельствует о том, что ГИ случались с одинаковой частотой у мужчин и женщин. Метаанализ сезонной динамики ГИ показал, что риск ГИ менее вероятен в более теплый сезон, по сравнению с более холодным (табл. 2, рис. 1). В среднем минимальная вероятность ГИ была летом, а максимальная – зимой (см. табл. 2). У мужчин риск ГИ был самым большим зимой и весной, у женщин – зимой (см. табл. 2, рис. 1). Зависимость риска ГИ от понижения температуры воздуха была одинаковой у мужчин и женщин (рис. 1). По результатам трех работ риск ГИ увеличивался с возрастом в среднем на 14 % во все сезоны (см. табл. 3). У людей старше 65 лет была значимая зависимость увеличения риска ГИ от понижения температуры воздуха. В более молодой группе подобной зависимости не было, наоборот, риск ГИ был выше весной и осенью, чем зимой (см. табл. 2, рис. 2).

Всего было проанализировано 165 196 случаев ИИ без учета пола и возраста, а также 40 838 случаев у

мужчин и 40 809 – у женщин, 3585 случаев у лиц молодого и среднего возраста и 7133 – у лиц старше 65 лет. Хотя в публикации [45] представлена сезонная динамика событий ИИ для гендерных и возрастных групп, мы ее не использовали ввиду очевидной ошибки авторов в расчетах. Проведенный метаанализ показал, что в среднем минимальная вероятность ИИ приходится на осень (см. табл. 3). ИИ случались с приблизительно одинаковой частотой у мужчин и женщин. Значимое увеличение риска ИИ зимой, по сравнению с другими сезонами, наблюдалось у женщин, но не у мужчин (см. рис. 1). Кроме того, у женщин была тенденция ( $p = 0,08$ ) увеличения риска ИИ летом, по сравнению с осенью и весной. По результатам трех работ риск ИИ увеличивался с возрастом приблизительно в 2 раза во все сезоны. В группе людей старше 65 лет выраженность сезонной динамики риска ИИ зимой, по сравнению с другими сезонами, была незначительно больше, чем таковая у людей моложе 65 лет (см. табл. 3, рис. 2). Однако зави-

симость риска ИИ от понижения температуры воздуха существенно не увеличивалась с возрастом (см. рис. 2).

Зависимость от возраста сезонного риска инсультов нуждается в дальнейших исследованиях из-за малого количества работ, включенных в метаанализ. Хотя формально метаанализ может быть проведен при наличии двух исследований, с увеличением количества исследований растет статистическая мощность метаанализа, что особенно важно при высокой степени гетерогенности результатов [53].

Известно, что одним из основных факторов, провоцирующих инсульт, является высокое АД. Сезонная динамика риска ГИ полностью совпадает с сезонной динамикой АД – риск ГИ и уровень АД выше в холодный сезон, по сравнению с более теплым [5]. Помимо высокого АД, ИИ связаны с сужением и закупоркой артерий, как правило, в результате тромбоза или атеросклероза сосудов. Поэтому факторы, усиливающие тромбоз и ишемию, будут также провоцировать ИИ. С одной стороны, установлено,

Таблица 2

Зависимость риска геморрагического инсульта от сезона

Сравниваемые сезоны		Кол-во исследований	Общее число случаев	Отношение шансов (Odds ratio)	P, %	Тест на общий эффект	
сезон 1 / число случаев	сезон 2 / число случаев					Z	P
Геморрагический инсульт (общее)							
Зима / 9611	Лето / 8223	22	36097	1,40 [1,25; 1,56]	81	5,98	0,00001
Зима / 9611	Весна / 9245	22	36097	1,10 [1,02; 1,18]	62	2,34	0,02
Зима / 9611	Осень / 9018	22	36097	1,14 [1,04; 1,26]	74	2,82	0,005
Осень / 9018	Лето / 8223	22	36097	1,20 [1,12; 1,27]	38	5,55	0,00001
Весна / 9245	Лето / 8223	22	36097	1,26 [1,16; 1,36]	59	5,78	0,00001
Весна / 9245	Осень / 9018	22	36097	1,04 [0,97; 1,12]	49	1,20	0,23
Геморрагический инсульт (мужчины)							
Зима / 2674	Лето / 2478	8	10489	1,29 [0,99; 1,67]	82	1,86	0,06
Зима / 2674	Весна / 2752	8	10489	1,04 [0,86; 1,25]	66	0,39	0,70
Зима / 2674	Осень / 2585	8	10489	1,21 [0,97; 1,52]	75	1,67	0,10
Осень / 2585	Лето / 2478	8	10489	1,06 [0,99; 1,13]	0	1,73	0,08
Весна / 2752	Лето / 2478	8	10489	1,15 [1,08; 1,22]	0	4,36	0,0001
Весна / 2752	Осень / 2585	8	10489	1,09 [1,02; 1,16]	0	2,64	0,008
Геморрагический инсульт (женщины)							
Зима / 3967	Лето / 3470	8	14866	1,25 [1,04; 1,49]	60	2,42	0,02
Зима / 3967	Весна / 3723	8	14866	1,08 [0,98; 1,18]	13	1,59	0,11
Зима / 3967	Осень / 3706	8	14866	1,17 [0,96; 1,42]	68	1,54	0,12
Осень / 3706	Лето / 3470	8	14866	1,10 [0,99; 1,22]	18	1,82	0,07
Весна / 3723	Лето / 3470	8	14866	1,15 [0,99; 1,35]	48	1,82	0,07
Весна / 3723	Осень / 3706	8	14866	1,04 [0,94; 1,15]	20	0,71	0,48
Геморрагический инсульт (люди моложе 65 лет)							
Зима / 134	Лето / 134	3	606	1,00 [0,75; 1,32]	2	0,01	0,99
Зима / 134	Весна / 170	3	606	0,73 [0,55; 0,98]	4	2,13	0,03
Зима / 134	Осень / 168	3	606	0,74 [0,57; 0,96]	0	2,25	0,02
Осень / 168	Лето / 134	3	606	1,19 [0,73; 1,96]	43	0,71	0,48
Весна / 170	Лето / 134	3	606	1,19 [0,75; 1,89]	37	0,73	0,47
Весна / 170	Осень / 168	3	606	1,02 [0,79; 1,31]	0	0,13	0,89
Геморрагический инсульт (люди старше 65 лет)							
Зима / 202	Лето / 138	3	708	1,65 [1,29; 2,11]	0	3,96	0,0001
Зима / 202	Весна / 179	3	708	1,18 [0,93; 1,49]	0	1,37	0,17
Зима / 202	Осень / 189	3	708	1,23 [0,79; 1,94]	28	0,91	0,36
Осень / 189	Лето / 138	3	708	1,50 [1,17; 1,93]	0	3,20	0,001
Весна / 179	Лето / 138	3	708	1,40 [1,09; 1,80]	0	2,60	0,009
Весна / 179	Осень / 189	3	708	0,93 [0,73; 1,18]	0	0,61	0,54

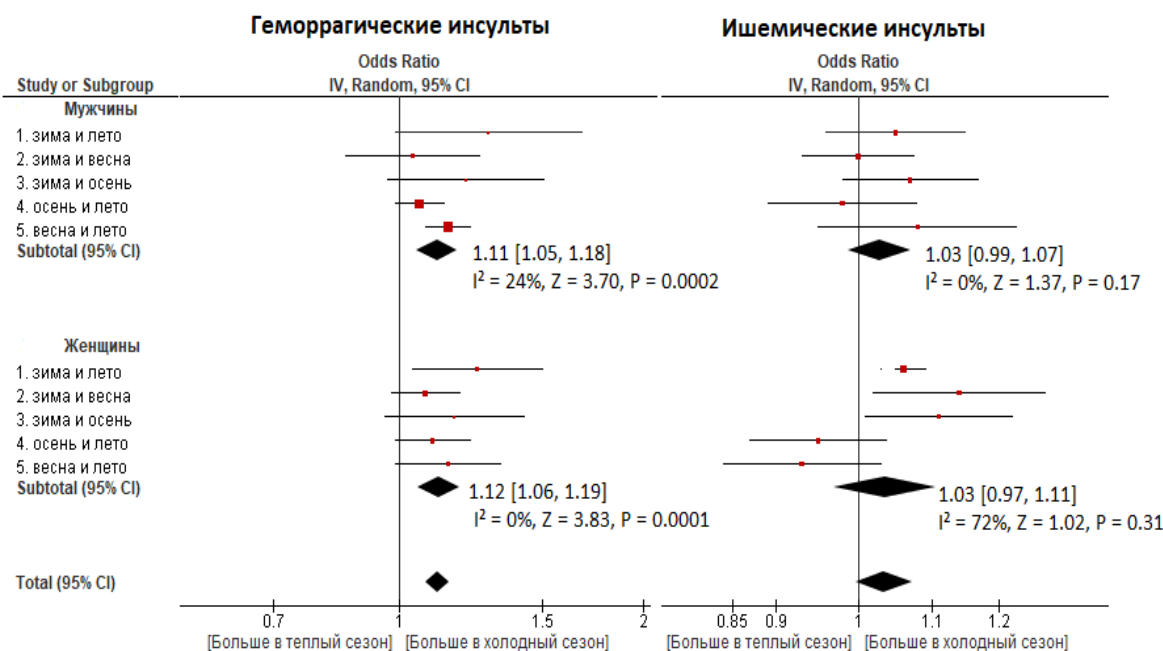


Рис. 1. Зависимость риска инсультов от понижения температуры воздуха у мужчин и женщин

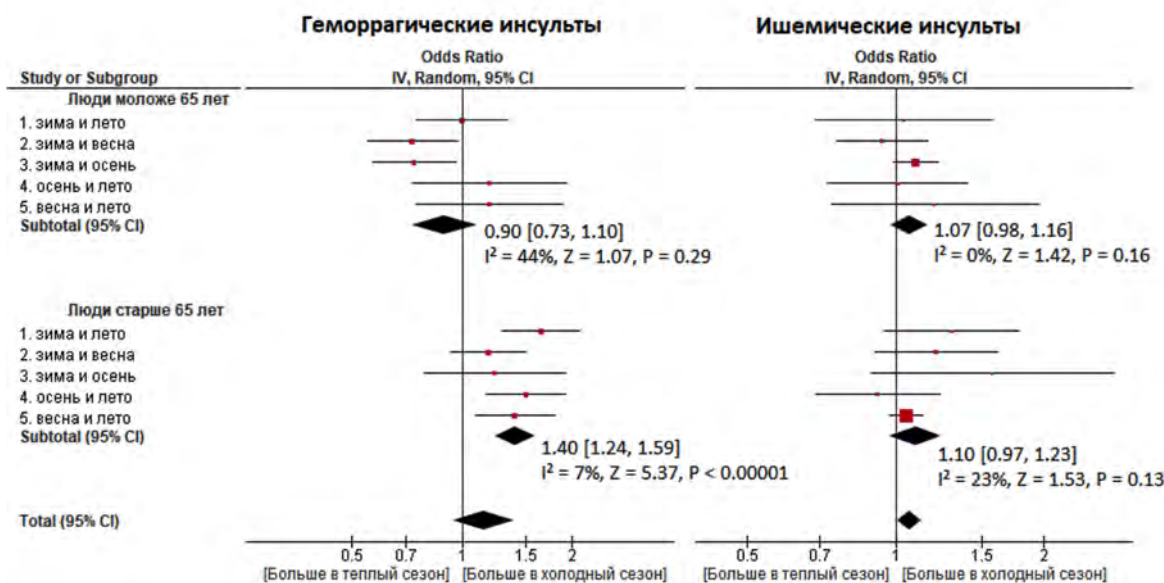


Рис. 2. Зависимость риска инсультов от понижения температуры воздуха у людей разных возрастных групп

Таблица 3

Зависимость риска ишемического инсульта от сезона

Сравниваемые сезоны		Кол-во исследований	Общее число случаев	Отношение шансов (Odds ratio)	P, %	Тест на общий эффект	
сезон 1 / число случаев	сезон 2 / число случаев					Z	P
Ишемический инсульт (общее)							
Зима / 40080	Лето / 42247	28	165196	0,97 [0,90; 1,04]	93	0,81	0,42
Зима / 40080	Весна / 42467	28	165196	1,01 [0,94; 1,10]	94	0,35	0,73
Зима / 40080	Осень / 40402	28	165196	1,05 [1,00; 1,11]	82	2,01	0,04
Осень / 40402	Лето / 42247	28	165196	0,91 [0,85; 0,98]	91	2,65	0,008
Весна / 42467	Лето / 42247	28	165196	0,96 [0,89; 1,03]	92	1,11	0,27
Весна / 42467	Осень / 40402	28	165196	1,06 [0,97; 1,15]	94	1,32	0,19

Сравниваемые сезоны		Кол-во исследований	Общее число случаев	Отношение шансов (Odds ratio)	P, %	Тест на общий эффект	
сезон 1 / число случаев	сезон 2 / число случаев					Z	P
Ишемический инсульт (мужчины)							
Зима / 10284	Лето / 10096	11	40838	1,05 [0,96; 1,15]	78	1,07	0,29
Зима / 10284	Весна / 10049	11	40838	1,00 [0,93; 1,08]	66	0,08	0,94
Зима / 10284	Осень / 10409	11	40838	1,07 [0,98; 1,18]	77	1,53	0,13
Осень / 10409	Лето / 10096	11	40838	0,98 [0,89; 1,08]	81	0,43	0,67
Весна / 10049	Лето / 10096	11	40838	1,08 [0,95; 1,23]	90	1,15	0,25
Весна / 10049	Осень / 10409	11	40838	1,11 [0,98; 1,25]	88	1,64	0,10
Ишемический инсульт (женщины)							
Зима / 10501	Лето / 10047	11	40809	1,06 [1,03; 1,09]	0	3,66	0,0003
Зима / 10501	Весна / 9961	11	40809	1,14 [1,02; 1,26]	80	2,40	0,02
Зима / 10501	Осень / 10300	11	40809	1,11 [1,01; 1,21]	73	2,16	0,03
Осень / 10300	Лето / 10047	11	40809	0,95 [0,87; 1,05]	76	0,96	0,34
Весна / 9961	Лето / 10047	11	40809	0,93 [0,84; 1,04]	82	1,26	0,21
Весна / 9961	Осень / 10300	11	40809	0,98 [0,89; 1,08]	78	0,41	0,68
Ишемический инсульт (люди моложе 65 лет)							
Зима / 937	Лето / 830	3	3585	1,04 [0,69; 1,58]	77	0,21	0,84
Зима / 937	Весна / 945	3	3585	0,94 [0,76; 1,17]	36	0,55	0,58
Зима / 937	Осень / 873	3	3585	1,10 [0,99; 1,22]	0	1,74	0,08
Осень / 873	Лето / 830	3	3585	1,01 [0,73; 1,40]	64	0,07	0,95
Весна / 945	Лето / 830	3	3585	1,20 [0,74; 1,95]	84	0,73	0,46
Весна / 945	Осень / 873	3	3585	1,11 [1,00; 1,24]	1	1,89	0,06
Ишемический инсульт (люди старше 65 лет)							
Зима / 1828	Лето / 1721	3	7133	1,30 [0,95; 1,77]	78	1,66	0,10
Зима / 1828	Весна / 1788	3	7133	1,21 [0,91; 1,61]	75	1,29	0,20
Зима / 1828	Осень / 1796	3	7133	1,57 [0,89; 2,76]	93	1,56	0,12
Осень / 1796	Лето / 1721	3	7133	0,92 [0,69; 1,23]	71	0,55	0,58
Весна / 1788	Лето / 1721	3	7133	1,05 [0,97; 1,14]	0	1,30	0,19
Весна / 1788	Осень / 1796	3	7133	1,16 [0,85; 1,58]	75	0,95	0,34

что гемоконцентрация и показатели липидного профиля максимальны зимой [8, 9]. С другой стороны, по результатам нашего предыдущего метаанализа сезонная динамика ИИ зависит от климата региона [18]. В регионах, где наблюдалось значительное снижение атмосферного давления и парциальной плотности кислорода в воздухе и повышение относительной влажности летом, вероятность ИИ в это время года значительно возрастала по сравнению с зимой, несмотря на низкие значения АД, гематокрита и холестерина летом. В климате без существенных годовых колебаний атмосферного давления и с влажной зимой сезонная динамика ИИ была не выражена или слегка смещена на зиму [18]. По результатам всех публикаций, включенных в настоящий метаанализ, минимальный риск ИИ в среднем был осенью.

Наш метаанализ показал, что инсульты случаются приблизительно с одинаковой частотой у мужчин и женщин, но пол вносит нюансы в сезонную динамику риска инсультов. У мужчин риск ГИ был самым большим зимой и весной, у женщин – зимой. Кроме того, сезонная динамика ИИ (с максимальным риском зимой и минимальным – летом) была выражена у женщин, но не у мужчин. Сезонная динамика уровня половых гормонов, обладающих защитным действием относительно ССС [54], может оказать влияние на сезонный риск ССС. Было установлено, что у мужчин уровень тестостерона мини-

мален весной [10], что может объяснить рост риска ГИ у мужчин в этот сезон. Известно, что существует обратная зависимость между уровнем тестостерона и величиной АД [55]. У женщин репродуктивного возраста уровень эстрогенов снижается при коротком дне и повышается при длинном [56, 57]. Известно, что мелатонин обладает антиэстрогенным действием, ингибируя фермент ароматазу, который участвует в синтезе эстрогенов из андрогенных предшественников [58]. Кроме того, женщины проявляют большую зависимость риска инсульта от абдоминального ожирения, повышенного уровня АД и глюкозы [59–61]. Также было показано, что женщины охлаждаются быстрее мужчин [62]. Все это может являться причиной большей выраженности зимнего риска инсультов у женщин. В то же время есть наблюдения, что женщины хуже, чем мужчины, переносят и жару, в частности, по причине более низкого уровня потоотделения [63]. Также у женщин сильнее выражены физиологические реакции на гипоксию [64]. По результатам нашего метаанализа тенденция увеличения риска ИИ летом, по сравнению с весной и осенью, наблюдалась у женщин, но не у мужчин.

Метаанализ показал, что у старых людей общий риск инсульта возрастает, особенно частота ИИ. Кроме того, риск ГИ в группе людей старше 65 увеличивался с понижением температуры воздуха. У людей

моложе 65 лет риск ГИ не был ассоциирован с похолоданием. Увеличение риска ИИ зимой, по сравнению с другими сезонами, также было незначительно больше в группе пожилых людей, однако понижение температуры одинаково усиливало риск ИИ в обеих возрастных группах. Известно, что старый возраст ассоциирован с повышенной реактивностью АД на колебания температуры воздуха [13]. С одной стороны, исследования показали, что колебания температуры воздуха чаще являются причиной инсультов у пожилых людей, чем у молодых [65, 66]. С другой стороны, по наблюдениям А.Н. Nave et al. (2015) [67], увеличение уровня липопротеинов как фактор риска ИИ наиболее актуально для лиц молодого возраста.

Профилактика сезонного риска инсультов должна быть направлена на минимизацию, с одной стороны, некомфортных внешних условий (отоплением, кондиционированием, одеждой и т.д.), а с другой – связанных с сезоном изменений в функционировании организма. Для последнего важно как соблюдение правильного образа жизни (умеренное питание, потребление достаточного количества жидкости, физическая активность), так и оптимально подобранная медикаментозная коррекция уровня АД, показателей липидного профиля, глюкозы, вязкости крови. Профилактика сезонного риска ИИ особенно нуждается в исследовании, поскольку ИИ составляют основную часть всех инсультов. Кроме того, сезонный риск ИИ часто не ассоциирован с сезонным увеличением АД, показателей липидного профиля и гематокрита, но ассоциирован с гипоксическими условиями летом, которые характерны, например, для Восточной Азии

[5, 8, 9, 18]. В этом случае чрезмерное медикаментозное снижение АД летом может не улучшить состояние пациентов, а, наоборот, ухудшить. Известно, что ИИ могут спровоцировать как подъем, так и падение АД [68]. Многие исследователи отмечают, что необходима сезонная коррекция режима приема и дозировки антигипертензивных препаратов [69, 70]. По результатам нашего метаанализа, колебания температуры воздуха наиболее опасны относительно риска инсульта для женщин и старых людей.

#### **Выводы:**

1. Риск ГИ менее вероятен в более теплый сезон, по сравнению с более холодным, у мужчин риск ГИ был самым большим зимой и весной, у женщин – зимой. Зависимость риска ГИ от понижения температуры воздуха одинакова у мужчин и женщин.

2. В среднем минимальная вероятность ИИ приходится на осень. Зимой у женщин риск ИИ был значимо больше, по сравнению с другими сезонами. У мужчин сезонная динамика ИИ была не выражена.

3. У старых людей общий риск инсульта увеличивался, особенно возрастала частота ИИ. У людей старше 65 лет была значимая зависимость увеличения риска ГИ от понижения температуры воздуха. У людей моложе 65 лет риск ГИ не был ассоциирован с похолоданием. Понижение температуры одинаково усиливало риск ИИ в обеих возрастных группах.

**Финансирование.** Работа финансирована из средств Государственного задания № 056-00119-22-00.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Список литературы**

1. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study / G.A. Roth, G.A. Mensah, C.O. Johnson, G. Addolorato [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 76, № 25. – P. 2982–3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010
2. Russo T., Felzani G., Marini C. Stroke in the very old: a systematic review of studies on incidence, outcome, and resource use // *J. Aging Res.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 108785. DOI: 10.4061/2011/108785
3. Roquer J., Campello A.R., Gomis M. Sex differences in first-ever acute stroke // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34, № 7. – P. 1581–1585. DOI: 10.1161/01.STR.0000078562.82918.F6
4. Максимова М.Ю., Айрапетова А.С. Гендерные особенности отдельных факторов риска развития нарушений мозгового кровообращения // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2019. – Т. 119, № 12–2. – С. 58–64. DOI: 10.17116/jnevro201911912258
5. Сезонные колебания артериального давления и частоты сердечных сокращений у здоровых людей: метаанализ панельных исследований / Н.В. Кузьменко, В.А. Цырлин, М.Г. Плисс, М.М. Галагудза // *Физиология человека.* – 2022. – Т. 48, № 3. – С. 90–106. DOI: 10.31857/S0131164622030109
6. Сезонная динамика массы тела у здоровых людей: метаанализ / Н.В. Кузьменко, В.А. Цырлин, М.Г. Плисс, М.М. Галагудза // *Физиология человека.* – 2021. – Т. 47, № 6. – С. 100–114. DOI: 10.31857/S0131164621060060
7. Seasonal variations in levels of human thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones: a meta-analysis / N.V. Kuzmenko, V.A. Tsyrlin, M.G. Pliss, M.M. Galagudza // *Chronobiol. Int.* – 2021. – Vol. 38, № 3. – P. 301–317. DOI: 10.1080/07420528.2020.1865394
8. Кузьменко Н.В., Цырлин В.А., Плисс М.Г. Сезонная динамика показателей красной крови у здоровых людей в регионах с разными типами климата: метаанализ // *Геофизические процессы и биосфера.* – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 39–60. DOI: 10.21455/GPB2021.3-3
9. Kuzmenko N.V., Shchegolev B.F. Dependence of Seasonal Dynamics in Healthy People's Circulating Lipids and Carbohydrates on Regional Climate: Meta-Analysis // *Ind. J. Clin. Biochem.* – 2022. – Vol. 37, № 4. – P. 381–398. DOI: 10.1007/s12291-022-01064-6
10. Кузьменко Н.В., Цырлин В.А., Плисс М.Г. Сезонная динамика мелатонина, пролактина, половых гормонов и гормонов надпочечников у здоровых людей: метаанализ // *Журнал эволюционной биохимии и физиологии.* – 2021. – Т. 57, № 3. – С. 202–223.
11. Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Цырлин В.А. Изменение вегетативного контроля сердечно-сосудистой системы при старении человека: метаанализ // *Успехи геронтологии.* – 2020. – Т. 33, № 4. – С. 748–760. DOI: 10.34922/AE.2020.33.4.018

12. Muscle sympathetic nerve activity response to heat stress is attenuated in chronic heart failure patients / J. Cui, J. Boehmer, C. Blaha, L.I. Sinoway // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2017. – Vol. 312, № 6. – P. R873–R882. DOI: 10.1152/ajpregu.00355.2016
13. Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Галагудза М.М., Цырлин В.А. Воздействие гипер- и гипотермии на параметры гемодинамики у людей разных возрастных групп: метаанализ // *Успехи геронтологии.* – 2019. – Т. 32, № 6. – С. 964–975.
14. Age-related reflex responses from peripheral and central chemoreceptors in healthy men / B. Paleczny, P. Niewiński, A. Rydlewska, M.F. Piepoli [et al.] // *Clin. Auton. Res.* – 2014. – Vol. 24, № 6. – P. 285–296. DOI: 10.1007/s10286-014-0263-9
15. Impaired peripheral vasodilation during graded systemic hypoxia in healthy older adults: role of the sympathoadrenal system / J.C. Richards, A.R. Crecelius, D.G. Larson, G.J. Luckasen, F.A. Dineno // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2017. – Vol. 312, № 4. – P. H832–H841. DOI: 10.1152/ajpheart.00794.2016
16. Greaney J.L., Kenney W.L., Alexander L.M. Neurovascular mechanisms underlying augmented cold-induced reflex cutaneous vasoconstriction in human hypertension // *J. Physiol.* – 2017. – Vol. 595, № 5. – P. 1687–1698. DOI: 10.1113/JP273487
17. Seasonal blood pressure variation assessed by different measurement methods: systematic review and meta-analysis / A. Kollias, K.G. Kyriakoulis, E. Stambolliu, A. Ntineri [et al.] // *J. Hypertens.* – 2020. – Vol. 38, № 5. – P. 791–798. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002355
18. Kuzmenko N.V., Galagudza M.M. Dependence of seasonal dynamics of hemorrhagic and ischemic strokes on the climate of a region: A meta-analysis // *Int. J. Stroke.* – 2022. – Vol. 17, № 2. – P. 226–235. DOI: 10.1177/17474930211006296
19. Seasonal variation of stroke – does it exist? / J. Biller, M.P. Jones, A. Bruno, H.P. Adams Jr., K. Banwart // *Neuroepidemiology.* – 1988. – Vol. 7, № 2. – P. 89–98. DOI: 10.1159/000110140
20. Effect of Socioeconomic Status and Underlying Disease on the Association between Ambient Temperature and Ischemic Stroke / S.K. Cho, J. Sohn, J. Cho, J. Noh [et al.] // *Yonsei Med. J.* – 2018. – Vol. 59, № 5. – P. 686–692. DOI: 10.3349/ymj.2018.59.5.686
21. Same Pattern of Circadian Variation According to the Season in the Timing of Ischemic Stroke Onset: Preliminary Report / Y.I. Choi, I. Seo, D. Kim, H.G. Oh [et al.] // *Sleep Med. Res.* – 2015. – Vol. 6, № 2. – P. 72–76. DOI: 10.17241/smr.2015.6.2.72
22. Impact of seasonal variations on the first ischemic events in patients with moyamoya disease / J. Ding, D. Zhou, S. Shang, L. Pan [et al.] // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2018. – Vol. 173. – P. 65–69. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.07.022
23. Метеорологические факторы риска развития ишемического инсульта / М.А. Евзельман, А.Д. Орлова, Е.В. Митяева, П.П. Камчатнов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2019. – Т. 119, № 8–2. – С. 35–38. DOI: 10.17116/jnevro201911908235
24. Feigin V.L., Nikitin Y.P. Seasonal variation in the occurrence of ischemic stroke and subarachnoid hemorrhage in Siberia, Russia. A population-based study // *Eur. J. Neurol.* – 1998. – Vol. 5, № 1. – P. 23–27. DOI: 10.1046/j.1468-1331.1998.510023.x
25. Fodor D.M., Fodor M., Perju-Dumbravă L. Seasonal variation of stroke occurrence: a hospital based-study // *Balneo Research Journal.* – 2018. – Vol. 9, № 2. – P. 82–87. DOI: 10.12680/balneo.2018.178
26. Stroke in a French prospective population study / M. Giroud, P. Beuriat, P. Vion, P.H. D’Athis, L. Dusserre, R. Dumas // *Neuroepidemiology.* – 1989. – Vol. 8, № 2. – P. 97–104. DOI: 10.1159/000110171
27. Is there any seasonal influence in spontaneous bleeding of intracranial aneurysm and and/or AVM in Istanbul? / T. Hakan, O. Kizilkilic, I. Adaletli, H. Karabagli, N. Kocer, C. Islak // *Swiss Med. Wkly.* – 2003. – Vol. 133, № 17–18. – P. 267–272. DOI: 10.4414/smw.2003.10162
28. Meteorological Variation Is a Predisposing Factor for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A 5-Year Multicenter Study in Fuzhou, China / Q. Huang, S.-W. Lin, W.-P. Hu, H.-Y. Li [et al.] // *World Neurosurg.* – 2019. – Vol. 132. – P. e687–e695. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.08.048
29. Seasonal variation in the occurrence of stroke in a Finnish adult population. The FINMONICA Stroke Register. Finnish Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease / D. Jakovljević, V. Salomaa, J. Sivenius, M. Tamminen [et al.] // *Stroke.* – 1996. – Vol. 27, № 10. – P. 1774–1779. DOI: 10.1161/01.str.27.10.1774
30. Seasonal variation in the occurrence of stroke in Northern Greece: a 10 year study in 8204 patients / A. Karagianis, K. Tziomalos, D.P. Mikhailidis, P. Semertzidis [et al.] // *Neurol. Res.* – 2010. – Vol. 32, № 3. – P. 326–331. DOI: 10.1179/174313208X331608
31. Seasonal patterns of incidence and case fatality of stroke in Malmo, Sweden: the STROMA study / F.A. Khan, G. Engstrom, I. Jerntorp, H. Pessah-Rasmussen, L. Janzon // *Neuroepidemiology.* – 2005. – Vol. 24, № 1–2. – P. 26–31. DOI: 10.1159/000081046
32. Seasonal variation in ischaemic stroke frequency in Podlaskie Province by season / K. Klimaszewska, W. Kułak, B. Jankowiak, K. Kowalczyk, D. Kondzior, A. Baranowska // *Adv. Med. Sci.* – 2007. – Vol. 52, Suppl. 1. – P. 112–114.
33. The role of weather conditions and normal level of air pollution in appearance of stroke in the region of Southeast Europe / M. Knezovic, S. Pintaric, M.M. Jelavic, V.B. Kes [et al.] // *Acta Neurol. Belg.* – 2018. – Vol. 118, № 2. – P. 267–275. DOI: 10.1007/s13760-018-0885-0
34. Seasonal Variations in Stroke: A Study in a Hospital in North India / P. Kumar, A. Kumar, A. Pandit, A. Pathak, K. Prasad // *J. Stroke.* – 2015. – Vol. 17, № 2. – P. 219–220. DOI: 10.5853/jos.2015.17.2.219
35. Seasonal variation of admission severity and outcomes in ischemic stroke – a consecutive hospital-based stroke registry / Y. Liu, P. Gong, M. Wang, J. Zhou // *Chronobiol. Int.* – 2018. – Vol. 35, № 3. – P. 295–302. DOI: 10.1080/07420528.2017.1369430
36. Temporal patterns of hospital admissions for transient ischemic attack: a retrospective population-based study in the Emilia-Romagna region of Italy / R. Manfredini, F. Manfredini, B. Boari, A.M. Malagoni [et al.] // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2010. – Vol. 16, № 2. – P. 153–160. DOI: 10.1177/1076029609332111
37. ‘MOONSTROKE’: Lunar patterns of stroke occurrence combined with circadian and seasonal rhythmicity – A hospital based study / Y. Mao, Y. Schnytzer, L. Busija, L. Churilov, S. Davis, B. Yan // *Chronobiol. Int.* – 2015. – Vol. 32, № 7. – P. 881–888. DOI: 10.3109/07420528.2015.1049614



38. Variation in ischemic stroke frequency in Japan by season and by other variables / T. Ogata, K. Kimura, K. Mine-matsu, S. Kazui [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2004. – Vol. 225, № 1–2. – P. 85–89. DOI: 10.1016/j.jns.2004.07.002
39. Ostbye T., Levy A.R., Mayo N.E. Hospitalization and case-fatality rates for subarachnoid hemorrhage in Canada from 1982 through 1991. The Canadian Collaborative Study Group of Stroke Hospitalizations // *Stroke.* – 1997. – Vol. 28, № 4. – P. 793–798. DOI: 10.1161/01.str.28.4.793
40. Stroke seasonality associations with subtype, etiology and laboratory results in the Ludwigshafen Stroke Study (LuSSt) / F. Palm, M. Dos Santos, C. Urbanek, M. Greulich [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 28, № 5. – P. 373–381. DOI: 10.1007/s10654-013-9772-4
41. Park H.-S., Kang M.-J., Huh J.-T. Recent epidemiological trends of stroke // *J. Korean Neurosurg. Soc.* – 2008. – Vol. 43, № 1. – P. 16–20. DOI: 10.3340/jkns.2008.43.1.16
42. Differing temporal patterns of onset in subgroups of patients with intracerebral hemorrhage / S. Passero, F. Reale, G. Ciacci, E. Zei // *Stroke.* – 2000. – Vol. 31, № 7. – P. 1538–1544. DOI: 10.1161/01.str.31.7.1538
43. Diurnal and seasonal variations in the occurrence of stroke: A community-based study / S. Ricci, M.G. Celani, R. Vitali, F. La Rosa [et al.] // *Neuroepidemiology.* – 1992. – Vol. 11, № 2. – P. 59–64. DOI: 10.1159/000110913
44. Meteorological Factors and Seasonal Stroke Rates: A Four-year Comprehensive Study / A. Salam, S. Kamran, R. Bibi, H.M. Korashy [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2019. – Vol. 28, № 8. – P. 2324–2331. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.05.032
45. Temporal variations of stroke occurrence / S. Lazarevic, D. Aleksic, T. Boskovic Matic, K. Vesic [et al.] // *Serb. J. Exp. Clin. Res.* – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 33–38. DOI: 10.1515/sjecr-2016-0025
46. Stroke types in relation to seasonal variation and months of a year / M.A. Soomro, G.A. Solangi, B.A. Shaikh, K. Gurbakhshni, A.H. Mahesar // *Medical Channel.* – 2011. – Vol. 17, № 2. – P. 57–62.
47. Seasonal variation of hospital admissions caused by acute stroke in Athens, Greece / K. Spengos, K.N. Vemmos, G. Tsvigoulis, A. Synetos [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2003. – Vol. 12, № 2. – P. 93–96. DOI: 10.1053/jscd.2003.15
48. Seasonal variation in spontaneous intracerebral hemorrhage in northern Israel / G. Telman, G.E. Svir, E. Sprecher, Y. Amsalem, R. Avizov // *Chronobiol. Int.* – 2017. – Vol. 34, № 5. – P. 563–570. DOI: 10.1080/07420528.2016.1278223
49. Seasonal Variations in Neurological Severity and Outcomes of Ischemic Stroke – 5-Year Single-Center Observational Study / K. Toyoda, M. Koga, H. Yamagami, C. Yokota [et al.] // *Circ. J.* – 2018. – Vol. 82, № 5. – P. 1443–1450. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-1310
50. Atmospheric Pressure Variation is a Delayed Trigger for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / C.E. Van Donke-laar, A.R.E. Potgieser, H. Groen, M. Foumani, H. Abdulrahman [et al.] // *World Neurosurg.* – 2018. – Vol. 112. – P. e783–e790. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.01.155
51. Do Gender and Season Modify the Triggering Effect of Ambient Temperature on Ischemic Stroke? / A. Vodonos, V. Novack, A. Horev, I. Abu Salameh, Y. Lotan, G. Ifergane // *Womens Health Issues.* – 2017. – Vol. 27, № 2. – P. 245–251. DOI: 10.1016/j.whi.2016.11.002
52. Seasonal Effect on Association between Atmospheric Pollutants and Hospital Emergency Room Visit for Stroke / H. Zhong, Z. Shu, Y. Zhou, Y. Lu [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2018. – Vol. 27, № 1. – P. 169–176. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.08.014
53. Valentine J.C., Pigott T.D., Rothstein H.R. How Many Studies Do You Need? A Primer on Statistical Power for Meta-Analysis // *Journal of Educational and Behavioral Statistics.* – 2010. – Vol. 35, № 2. – P. 215–247. DOI: 10.3102/1076998609346961
54. Female- and Male-Specific Risk Factors for Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis / M.H. Poorthuis, A.M. Algra, A. Algra, L.J. Kappelle, C.J. Klijn // *JAMA Neurol.* – 2017. – Vol. 74, № 1. – P. 75–81. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.3482
55. Khaw K.T., Barrett-Connor E. Blood pressure and endogenous testosterone in men: an inverse relationship // *J. Hyper-tens.* – 1988. – Vol. 6, № 4. – P. 329–332.
56. Адаптивные гормональные изменения у здоровых женщин в различные сезоны года / И.В. Радыш, Т.В. Коро-теева, С.С. Краюшкин, А.М. Ходорович, Ю.С. Журавлева // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* – 2011. – Т. 37, № 1. – С. 91–94.
57. Melatonin and steroids in human pre-ovulatory follicular fluid: seasonal variations and granulosa cell steroid produc-tion / S.M. Yie, G.M. Brown, G.Y. Liu, J.A. Collins [et al.] // *Hum. Reprod.* – 1995. – Vol. 10, № 1. – P. 50–55. DOI: 10.1093/humrep/10.1.50
58. Effects of melatonin and prolactin in reproduction: review of literature / F. das Chagas Angelo Mendes Tenorio, M. de Jesus Simões, V. Wanderley Teixeira, Á.A. Coelho Teixeira // *Rev. Assoc. Med. Bras.* (1992). – 2015. – Vol. 61, № 3. – P. 269–274. DOI: 10.1590/1806-9282.61.03.269
59. Peters S.A., Huxley R.R., Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a system-atic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383, № 9933. – P. 1973–1980. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60040-4
60. Sex-related differences in abdominal obesity impact on ischemic stroke risk / A. Rodríguez-Campello, J. Jiménez-Conde, Á. Ois, E. Cuadrado-Godia [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2017. – Vol. 24, № 2. – P. 397–403. DOI: 10.1111/ene.13216
61. Prognostic impact of sex-ambulatory blood pressure interactions in 10 cohorts of 17312 patients diagnosed with hy-pertension: systematic review and meta-analysis / G.C. Roush, R.H. Fagard, G.F. Salles, S.D. Pierdomenico [et al.] // *J. Hyper-tens.* – 2015. – Vol. 33, № 2. – P. 212–220. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000435
62. Hutchins K.P., Minett G.M., Stewart I.B. Treating exertional heat stroke: Limited understanding of the female re-sponse to cold water immersion // *Front. Physiol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 1055810. DOI: 10.3389/fphys.2022.1055810
63. Kenney W.L. A review of comparative responses of men and women to heat stress // *Environ. Res.* – 1985. – Vol. 37, № 1. – P. 1–11. DOI: 10.1016/0013-9351(85)90044-1
64. Gargaglioni L.H., Marques D.A., Patrone L.G.A. Sex differences in breathing // *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. In-tegr. Physiol.* – 2019. – Vol. 238. – P. 110543. DOI: 10.1016/j.cbpa.2019.110543

65. Cardiorespiratory effects of heatwaves: A systematic review and meta-analysis of global epidemiological evidence / J. Cheng, Z. Xu, H. Bambrick, V. Prescott, N. Wang [et al.] // *Environ. Res.* – 2019. – Vol. 177. – P. 108610. DOI: 10.1016/j.envres.2019.108610
66. Ambient Temperature and Stroke Occurrence: A Systematic Review and Meta-Analysis / X. Wang, Y. Cao, D. Hong, D. Zheng [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2016. – Vol. 13, № 7. – P. 698. DOI: 10.3390/ijerph13070698
67. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: a meta-analysis / A.H. Nave, K.S. Lange, C.O. Leonards, B. Siegerink [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 242, № 2. – P. 496–503. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.021
68. Low Blood Pressure, Comorbidities, and Ischemic Stroke Mortality in US Veterans / H.J. Aparicio, L.M. Tarko, D. Gagnon, L. Costa [et al.] // *Stroke.* – 2022. – Vol. 53, № 3. – P. 886–894. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.033195
69. Narita K., Kario K. Management of seasonal variation in blood pressure through the optimal adjustment of antihypertensive medications and indoor temperature // *Hypertens. Res.* – 2022. – Vol. 46, № 3. – P. 806–808. DOI: 10.1038/s41440-022-01151-4
70. Antihypertensive drug reduction for treated hypertensive patients during the summer / K. Arakawa, A. Ibaraki, Y. Kawamoto, M. Tominaga, T. Tsuchihashi // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2019. – Vol. 41, № 4. – P. 389–393. DOI: 10.1080/10641963.2018.1489549

*Метаанализ влияния пола и возраста на сезонную динамику риска инсультов головного мозга / Н.В. Кузьменко, М.Г. Плисс, В.А. Цырлин, М.М. Галагудза // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 1. – С. 124–136. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.12*

UDC 613.1

DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.12.eng



Research article

## META-ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF GENDER AND AGE ON THE SEASONAL DYNAMICS OF CEREBRAL STROKES

**N.V. Kuzmenko<sup>1,2</sup>, M.G. Pliss<sup>1,2</sup>, V.A. Tsyrlin<sup>1</sup>, M.M. Galagudza<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Centre, 2 Akkuratova Str., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 L'va Tolstogo Str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

*The purpose of this work is to investigate dependence of the seasonal dynamics of HS (hemorrhagic strokes) and IS (ischemic strokes) risk on sex and age using meta-analysis.*

*In total, 22 publications were selected for this meta-analysis, studying the seasonal dynamics of HS, of which 8 publications presented statistics separately for men and women, and three papers presented statistics for different age groups. Also, 28 publications studying the seasonal dynamics of IS were selected for meta-analysis, of which 11 publications presented statistics separately for men and women, and three papers presented statistics for different age groups.*

*The meta-analysis of the seasonal dynamics of HS showed that HS risk is less likely in a warmer season compared with a colder one. In men, HS risk was the highest in winter and spring, and in women in winter. Dependence between HS risk and a decrease in air temperature was the same in men and women. According to the results of the meta-analysis (without regard to sex and age), the minimum probability of IS occurs in autumn. In women, IS risk was significantly higher in winter compared to other seasons. In men, the seasonal dynamics of IS was not expressed. In older people, the overall risk of stroke increased, especially IS. In people over 65 years of age, there was a significant dependence of an increase in HS risk on a decrease in air temperature. In people younger than 65 years, HS risk was not associated with cold. A decrease in temperature equally increased IS risk in both age groups.*

*These results suggest that sex and age may influence the seasonal stroke risk.*

**Keywords:** hemorrhagic stroke, ischemic stroke, season, gender, age, risk, seasonal dynamics, meta-analysis.

© Kuzmenko N.V., Pliss M.G., Tsyrlin V.A., Galagudza M.M., 2023

**Nataliya V. Kuzmenko** – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at the Department of Experimental Physiology and Pharmacology; Junior Researcher of the Blood Circulation Biophysics Laboratory (e-mail: nat.kuzmenko2011@yandex.ru; tel.: +7 (921) 447-75-81; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6027-7325>).

**Mikhail G. Pliss** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Experimental Physiology and Pharmacology; Head of the Biophysics of Blood Circulation Laboratory (e-mail: pliss@niiekf.ru; tel.: +7 (812) 702-37-49 (ext. 003067); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1515-1616>).

**Vitaly A. Tsyrlin** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher at the Department of Experimental Physiology and Pharmacology (e-mail: tsyrlinva@mail.ru; tel.: +7 (812) 702-37-49 (ext. 003067); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7767-8560>).

**Michael M. Galagudza** – Corresponding Member and Professor of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Director of the Institute of Experimental Medicine (e-mail: galagudza@mail.ru; tel.: +7 (812) 702-37-49 (ext. 003067); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5129-9944>).

## References

1. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G. [et al.]. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2020, vol. 76, no. 25, pp. 2982–3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010
2. Russo T., Felzani G., Marini C. Stroke in the very old: a systematic review of studies on incidence, outcome, and resource use. *J. Aging Res.*, 2011, vol. 2011, pp. 108785. DOI: 10.4061/2011/108785
3. Roquer J., Campello A.R., Gomis M. Sex differences in first-ever acute stroke. *Stroke*, 2003, vol. 34, no. 7, pp. 1581–1585. DOI: 10.1161/01.STR.0000078562.82918.F6
4. Maksimova M.Yu., Airapetova A.S. Gender differences in stroke risk factors. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2019, vol. 119, no. 12–2, pp. 58–64. DOI: 10.17116/jnevro201911912258 (in Russian).
5. Kuzmenko N.V., Tsyrlin V.A., Pliss M.G., Galagudza M.M. Seasonal fluctuations of blood pressure and heart rate in healthy people: a meta-analysis of panel studies. *Hum. Physiol.*, 2022, vol. 48, no. 3, pp. 313–327. DOI: 10.1134/S0362119722030100
6. Kuzmenko N.V., Tsyrlin V.A., Pliss M.G., Galagudza M.M. Seasonal Body Weight Dynamics in Healthy People: A Meta-Analysis. *Hum. Physiol.*, 2021, vol. 47, no. 6, pp. 676–689. DOI: 10.1134/S0362119721060062
7. Kuzmenko N.V., Tsyrlin V.A., Pliss M.G., Galagudza M.M. Seasonal variations in levels of human thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones: a meta-analysis. *Chronobiol. Int.*, 2021, vol. 38, no. 3, pp. 301–317. DOI: 10.1080/07420528.2020.1865394
8. Kuzmenko N.V., Tsyrlin V.A., Pliss M.G. Seasonal Dynamics of Red Blood Parameters in Healthy People in Regions with Different Types of Climate: a Meta-Analysis. *Izv. Atmos. Ocean. Phys.*, 2021, vol. 57, no. 10, pp. 1271–1292. DOI: 10.1134/S0001433821100078 (in Russian).
9. Kuzmenko N.V., Shchegolev B.F. Dependence of Seasonal Dynamics in Healthy People’s Circulating Lipids and Carbohydrates on Regional Climate: Meta-Analysis. *Ind. J. Clin. Biochem.*, 2022, vol. 37, no. 4, pp. 381–398. DOI: 10.1007/s12291-022-01064-6
10. Kuzmenko N.V., Tsyrlin V.A., Pliss M.G. Seasonal Dynamics of Melatonin, Prolactin, Sex Hormones and Adrenal Hormones in Healthy People: a Meta-Analysis. *J. Evol. Biochem. Phys.*, 2021, vol. 57, no. 3, pp. 451–472. DOI: 10.1134/S0022093021030029
11. Kuzmenko N.V., Pliss M.G., Tsyrlin V.A. Changes in the autonomic control of the cardiovascular system in human aging: meta-analysis. *Uspekhi gerontologii*, 2020, vol. 33, no. 4, pp. 748–760. DOI: 10.34922/AE.2020.33.4.018 (in Russian).
12. Cui J., Boehmer J., Blaha C., Sinoway L.I. Muscle sympathetic nerve activity response to heat stress is attenuated in chronic heart failure patients. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2017, vol. 312, no. 6, pp. R873–R882. DOI: 10.1152/ajpregu.00355.2016
13. Kuzmenko N.V., Pliss M.G., Galagudza M.M., Tsyrlin V.A. Effects of Hyper- and Hypothermia on Hemodynamic Parameters in People of Different Age Groups: Meta-Analysis. *Adv. Gerontol.*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 170–181. DOI: 10.1134/S2079057020020095
14. Paleczny B., Niewiński P., Rydlewska A., Piepoli M.F. [et al.]. Age-related reflex responses from peripheral and central chemoreceptors in healthy men. *Clin. Auton. Res.*, 2014, vol. 24, no. 6, pp. 285–296. DOI: 10.1007/s10286-014-0263-9
15. Richards J.C., Crecelius A.R., Larson D.G., Luckasen G.J., Dinunno F.A. Impaired peripheral vasodilation during graded systemic hypoxia in healthy older adults: role of the sympathoadrenal system. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2017, vol. 312, no. 4, pp. H832–H841. DOI: 10.1152/ajpheart.00794.2016
16. Greaney J.L., Kenney W.L., Alexander L.M. Neurovascular mechanisms underlying augmented cold-induced reflex cutaneous vasoconstriction in human hypertension. *J. Physiol.*, 2017, vol. 595, no. 5, pp. 1687–1698. DOI: 10.1113/JP273487
17. Kollias A., Kyriakoulis K.G., Stambolliu E., Ntineri A. [et al.]. Seasonal blood pressure variation assessed by different measurement methods: systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens.*, 2020, vol. 38, no. 5, pp. 791–798. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002355
18. Kuzmenko N.V., Galagudza M.M. Dependence of seasonal dynamics of hemorrhagic and ischemic strokes on the climate of a region: A meta-analysis. *Int. J. Stroke*, 2022, vol. 17, no. 2, pp. 226–235. DOI: 10.1177/17474930211006296
19. Biller J., Jones M.P., Bruno A., Adams H.P. Jr., Banwart K. Seasonal variation of stroke – does it exist? *Neuroepidemiology*, 1988, vol. 7, no. 2, pp. 89–98. DOI: 10.1159/000110140
20. Cho S.K., Sohn J., Cho J., Noh J. [et al.]. Effect of Socioeconomic Status and Underlying Disease on the Association between Ambient Temperature and Ischemic Stroke. *Yonsei Med. J.*, 2018, vol. 59, no. 5, pp. 686–692. DOI: 10.3349/ymj.2018.59.5.686
21. Choi Y.I., Seo I., Kim D., Oh H.G. [et al.]. Same Pattern of Circadian Variation According to the Season in the Timing of Ischemic Stroke Onset: Preliminary Report. *Sleep Med. Res.*, 2015, vol. 6, no. 2, pp. 72–76. DOI: 10.17241/smr.2015.6.2.72
22. Ding J., Zhou D., Shang S., Pan L. [et al.]. Impact of seasonal variations on the first ischemic events in patients with moyamoya disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2018, vol. 173, pp. 65–69. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.07.022
23. Evzel'man M.A., Orlova A.D., Mityaeva E.V., Kamchatnov P.R. Meteorological risk factors of ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2019, vol. 119, no. 8–2, pp. 35–38. DOI: 10.17116/jnevro201911908235 (in Russian).
24. Feigin V.L., Nikitin Y.P. Seasonal variation in the occurrence of ischemic stroke and subarachnoid hemorrhage in Siberia, Russia. A population-based study. *Eur. J. Neurol.*, 1998, vol. 5, no. 1, pp. 23–27. DOI: 10.1046/j.1468-1331.1998.510023.x
25. Fodor D.M., Fodor M., Perju-Dumbravă L. Seasonal variation of stroke occurrence: a hospital based-study. *Balneo Research Journal*, 2018, vol. 9, no. 2, pp. 82–87. DOI: 10.12680/balneo.2018.178
26. Giroud M., Beuriat P., Vion P., D'Athis P.H. [et al.]. Stroke in a French prospective population study. *Neuroepidemiology*, 1989, vol. 8, no. 2, pp. 97–104. DOI: 10.1159/000110171
27. Hakan T., Kizilkilic O., Adaletli I., Karabagli H., Kocer N., Islak C. Is there any seasonal influence in spontaneous bleeding of intracranial aneurysm and and/or AVM in Istanbul? *Swiss Med. Wkly*, 2003, vol. 133, no. 17–18, pp. 267–272. DOI: 10.4414/swm.2003.10162

28. Huang Q., Lin S.-W., Hu W.-P., Li H.-Y. [et al.]. Meteorological Variation Is a Predisposing Factor for Aneurismal Subarachnoid Hemorrhage: A 5-Year Multicenter Study in Fuzhou, China. *World Neurosurg.*, 2019, vol. 132, pp. e687–e695. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.08.048
29. Jakovljević D., Salomaa V., Sivenius J., Tamminen M. [et al.]. Seasonal variation in the occurrence of stroke in a Finnish adult population. The FINMONICA Stroke Register. Finnish Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. *Stroke*, 1996, vol. 27, no. 10, pp. 1774–1779. DOI: 10.1161/01.str.27.10.1774
30. Karagiannis A., Tziomalos K., Mikhailidis D.P., Semertzidis P. [et al.]. Seasonal variation in the occurrence of stroke in Northern Greece: a 10 year study in 8204 patients. *Neurol. Res.*, 2010, vol. 32, no. 3, pp. 326–331. DOI: 10.1179/174313208X331608
31. Khan F.A., Engstrom G., Jerntorp I., Pessah-Rasmussen H., Janzon L. Seasonal patterns of incidence and case fatality of stroke in Malmo, Sweden: the STROMA study. *Neuroepidemiology*, 2005, vol. 24, no. 1–2, pp. 26–31. DOI: 10.1159/000081046
32. Klimaszewska K., Kułak W., Jankowiak B., Kowalczyk K. [et al.]. Seasonal variation in ischaemic stroke frequency in Podlaskie Province by season. *Adv. Med. Sci.*, 2007, vol. 52, suppl. 1, pp. 112–114.
33. Knezovic M., Pintaric S., Jelavic M.M., Kes V.B. [et al.]. The role of weather conditions and normal level of air pollution in appearance of stroke in the region of Southeast Europe. *Acta Neurol. Belg.*, 2018, vol. 118, no. 2, pp. 267–275. DOI: 10.1007/s13760-018-0885-0
34. Kumar P., Kumar A., Pandit A., Pathak A., Prasad K. Seasonal Variations in Stroke: A Study in a Hospital in North India. *J. Stroke*, 2015, vol. 17, no. 2, pp. 219–220. DOI: 10.5853/jos.2015.17.2.219
35. Liu Y., Gong P., Wang M., Zhou J. Seasonal variation of admission severity and outcomes in ischemic stroke – a consecutive hospital-based stroke registry. *Chronobiol. Int.*, 2018, vol. 35, no. 3, pp. 295–302. DOI: 10.1080/07420528.2017.1369430
36. Manfredini R., Manfredini F., Boari B., Malagoni A.M. [et al.]. Temporal patterns of hospital admissions for transient ischemic attack: a retrospective population-based study in the Emilia-Romagna region of Italy. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 2010, vol. 16, no. 2, pp. 153–160. DOI: 10.1177/1076029609332111
37. Mao Y., Schnytzer Y., Busija L., Churilov L., Davis S., Yan B. ‘MOONSTROKE’: Lunar patterns of stroke occurrence combined with circadian and seasonal rhythmicity – A hospital based study. *Chronobiol. Int.*, 2015, vol. 32, no. 7, pp. 881–888. DOI: 10.3109/07420528.2015.1049614
38. Ogata T., Kimura K., Minematsu K., Kazui S., Yamaguchi T., Japan Multicenter Stroke Investigators’ Collaboration. Variation in ischemic stroke frequency in Japan by season and by other variables. *J. Neurol. Sci.*, 2004, vol. 225, no. 1–2, pp. 85–89. DOI: 10.1016/j.jns.2004.07.002
39. Ostbye T., Levy A.R., Mayo N.E. Hospitalization and case-fatality rates for subarachnoid hemorrhage in Canada from 1982 through 1991. The Canadian Collaborative Study Group of Stroke Hospitalizations. *Stroke*, 1997, vol. 28, no. 4, pp. 793–798. DOI: 10.1161/01.str.28.4.793
40. Palm F., Dos Santos M., Urbanek C., Greulich M. [et al.]. Stroke seasonality associations with subtype, etiology and laboratory results in the Ludwigshafen Stroke Study (LuSSt). *Eur. J. Epidemiol.*, 2013, vol. 28, no. 5, pp. 373–381. DOI: 10.1007/s10654-013-9772-4
41. Park H.-S., Kang M.-J., Huh J.-T. Recent epidemiological trends of stroke. *J. Korean Neurosurg. Soc.*, 2008, vol. 43, no. 1, pp. 16–20. DOI: 10.3340/jkns.2008.43.1.16
42. Passero S., Reale F., Ciacci G., Zei E. Differing temporal patterns of onset in subgroups of patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2000, vol. 31, no. 7, pp. 1538–1544. DOI: 10.1161/01.str.31.7.1538
43. Ricci S., Celani M.G., Vitali R., La Rosa F., Righetti E., Duca E. Diurnal and seasonal variations in the occurrence of stroke: A community-based study. *Neuroepidemiology*, 1992, vol. 11, no. 2, pp. 59–64. DOI: 10.1159/000110913
44. Salam A., Kamran S., Bibi R., Korashy H.M. [et al.]. Meteorological Factors and Seasonal Stroke Rates: A Four-year Comprehensive Study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2019, vol. 28, no. 8, pp. 2324–2331. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.05.032
45. Lazarevic S., Aleksic D., Boskovic Matic T., Vesic K. [et al.]. Temporal variations of stroke occurrence. *Serb. J. Exp. Clin. Res.*, 2017, vol. 18, no. 1, pp. 33–38. DOI: 10.1515/sjecr-2016-0025
46. Soomro M.A., Solangi G.A., Shaikh B.A., Gurbakhshni K., Mahesar A.H. Stroke types in relation to seasonal variation and months of a year. *Medical Channel*, 2011, vol. 17, no. 2, pp. 57–62.
47. Spengos K., Vemmos K.N., Tsvigoulis G., Synetos A. [et al.]. Seasonal variation of hospital admissions caused by acute stroke in Athens, Greece. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2003, vol. 12, no. 2, pp. 93–96. DOI: 10.1053/jscd.2003.15
48. Telman G., Svirri G.E., Sprecher E., Amsalem Y., Avizov R. Seasonal variation in spontaneous intracerebral hemorrhage in northern Israel. *Chronobiol. Int.*, 2017, vol. 34, no. 5, pp. 563–570. DOI: 10.1080/07420528.2016.1278223
49. Toyoda K., Koga M., Yamagami H., Yokota C. [et al.]. Seasonal Variations in Neurological Severity and Outcomes of Ischemic Stroke – 5-Year Single-Center Observational Study. *Circ. J.*, 2018, vol. 82, no. 5, pp. 1443–1450. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-1310
50. Van Donkelaar C.E., Potgieser A.R.E., Groen H. [et al.]. Atmospheric Pressure Variation is a Delayed Trigger for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg.*, 2018, vol. 112, pp. e783–e790. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.01.155
51. Vodonos A., Novack V., Horev A., Abu Salameh I., Lotan Y., Ifergane G. Do Gender and Season Modify the Triggering Effect of Ambient Temperature on Ischemic Stroke? *Womens Health Issues*, 2017, vol. 27, no. 2, pp. 245–251. DOI: 10.1016/j.whi.2016.11.002
52. Zhong H., Shu Z., Zhou Y., Lu Y. [et al.]. Seasonal Effect on Association between Atmospheric Pollutants and Hospital Emergency Room Visit for Stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2018, vol. 27, no. 1, pp. 169–176. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.08.014
53. Valentine J.C., Pigott T.D., Rothstein H.R. How Many Studies Do You Need? A Primer on Statistical Power for Meta-Analysis. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, 2010, vol. 35, no. 2, pp. 215–247. DOI: 10.3102/1076998609346961
54. Poorthuis M.H., Algra A.M., Algra A., Kappelle L.J., Klijn C.J. Female- and Male-Specific Risk Factors for Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.*, 2017, vol. 74, no. 1, pp. 75–81. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.3482
55. Khaw K.T., Barrett-Connor E. Blood pressure and endogenous testosterone in men: an inverse relationship. *J. Hypertens.*, 1988, vol. 6, no. 4, pp. 329–332.

56. Radysh I.V., Koroteeva T.V., Krayushkin S.S., Khodorovich A.M., Zhuravleva Yu.S. Adaptivnye gormonal'nye izmeneniya u zdorovykh zhenshchin v razlichnye sezony goda [Adaptive hormonal changes in healthy women in different seasons of the year]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, 2011, no. 1 (37), pp. 91–94 (in Russian).
57. Yie S.M., Brown G.M., Liu G.Y., Collins J.A. [et al.]. Melatonin and steroids in human pre-ovulatory follicular fluid: seasonal variations and granulosa cell steroid production. *Hum. Reprod.*, 1995, vol. 10, no. 1, pp. 50–55. DOI: 10.1093/humrep/10.1.50
58. Das Chagas Angelo Mendes Tenorio F., de Jesus Simões M., Wanderley Teixeira V., Coelho Teixeira Á.A. Effects of melatonin and prolactin in reproduction: review of literature. *Rev. Assoc. Med. Bras. (1992)*, 2015, vol. 61, no. 3, pp. 269–274. DOI: 10.1590/1806-9282.61.03.269
59. Peters S.A., Huxley R.R., Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*, 2014, vol. 383, no. 9933, pp. 1973–1980. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60040-4
60. Rodríguez-Campello A., Jiménez-Conde J., Ois Á., Cuadrado-Godia E. [et al.]. Sex-related differences in abdominal obesity impact on ischemic stroke risk. *Eur. J. Neurol.*, 2017, vol. 24, no. 2, pp. 397–403. DOI: 10.1111/ene.13216
61. Roush G.C., Fagard R.H., Salles G.F., Pierdomenico S.D. [et al.]. Prognostic impact of sex-ambulatory blood pressure interactions in 10 cohorts of 17312 patients diagnosed with hypertension: systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens.*, 2015, vol. 33, no. 2, pp. 212–220. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000435
62. Hutchins K.P., Minett G.M., Stewart I.B. Treating exertional heat stroke: Limited understanding of the female response to cold water immersion. *Front. Physiol.*, 2022, vol. 13, pp. 1055810. DOI: 10.3389/fphys.2022.1055810
63. Kenney W.L. A review of comparative responses of men and women to heat stress. *Environ. Res.*, 1985, vol. 37, no. 1, pp. 1–11. DOI: 10.1016/0013-9351(85)90044-1
64. Gargaglioni L.H., Marques D.A., Patrone L.G.A. Sex differences in breathing. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.*, 2019, vol. 238, pp. 110543. DOI: 10.1016/j.cbpa.2019.110543
65. Cheng J., Xu Z., Bambrick H., Prescott V. [et al.]. Cardiorespiratory effects of heatwaves: A systematic review and meta-analysis of global epidemiological evidence. *Environ. Res.*, 2019, vol. 177, pp. 108610. DOI: 10.1016/j.envres.2019.108610
66. Wang X., Cao Y., Hong D., Zheng D. [et al.]. Ambient Temperature and Stroke Occurrence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health.*, 2016, vol. 13, no. 7, pp. 698. DOI: 10.3390/ijerph13070698
67. Nave A.H., Lange K.S., Leonards C.O., Siegerink B. [et al.]. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: a meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2015, vol. 242, no. 2, pp. 496–503. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.021
68. Aparicio H.J., Tarko L.M., Gagnon D., Costa L. [et al.]. Low Blood Pressure, Comorbidities, and Ischemic Stroke Mortality in US Veterans. *Stroke*, 2022, vol. 53, no. 3, pp. 886–894. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.033195
69. Narita K., Kario K. Management of seasonal variation in blood pressure through the optimal adjustment of antihypertensive medications and indoor temperature. *Hypertens. Res.*, 2022, vol. 46, no. 3, pp. 806–808. DOI: 10.1038/s41440-022-01151-4
70. Arakawa K., Ibaraki A., Kawamoto Y., Tominaga M., Tsuchihashi T. Antihypertensive drug reduction for treated hypertensive patients during the summer. *Clin. Exp. Hypertens.*, 2019, vol. 41, no. 4, pp. 389–393. DOI: 10.1080/10641963.2018.1489549

*Kuzmenko N.V., Pliss M.G., Tsyrlin V.A., Galagudza M.M. Meta-analysis of the influence of gender and age on the seasonal dynamics of cerebral strokes. Health Risk Analysis, 2023, no. 1, pp. 124–136. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.12.eng*

Получена: 01.12.2022

Одобрена: 18.03.2023

Принята к публикации: 25.03.2023