

УДК 575.167+612.2(571.65)

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-41-49

ВАРИАНТЫ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *NOS3* И ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ЖИТЕЛЕЙ-СЕВЕРЯН

И.Н.Безменова, С.И.Вдовенко, И.В.Аверьянова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Научно-исследовательский центр «Арктика»
Дальневосточного отделения Российской академии наук, 685000, г. Магадан, пр-т К.Маркса, 24

РЕЗЮМЕ. Введение. Изучение полиморфных вариантов гена эндотелиальной синтазы окиси азота представляет достаточный интерес для понимания генетических основ перестроек дыхательной системы, в том числе при адаптации к условиям Севера. **Цель.** Изучение частоты встречаемости полиморфизма -786 T>C (rs2070744) гена *NOS3* и его взаимосвязи с показателями функции внешнего дыхания у жителей-северян. **Материалы и методы.** В сплошном поперечном исследовании приняли участие 125 добровольцев-мужчин из числа европеоидного населения Магаданской области. Средний возраст обследуемых составил 41,4±1,3 года. Проведено SNP-тестирование полиморфизма -786 T>C (rs2070744) гена *NOS3* методом полимеразной цепной реакции, оценены основные показатели функции внешнего дыхания в открытой системе по принципу «объем-поток» с помощью компьютерного спироанализатора КМ-АР-01 «Диамант-С» (Россия), изучен ряд показателей variability сердечного ритма при помощи комплекса «Варикард». **Результаты.** В обследуемой выборке жителей-северян распределение частот аллелей и генотипов локуса *NOS3* соответствовало закону равновесия Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,13$; $p=0,714$). Частота аллеля *NOS3*Т* составила 64,57%, концентрация аллеля *NOS3*С* – 35,43%. В популяции мужчин-северян было установлено следующее распределение генотипов: -786 ТТ – 41,96%, -786 ТС – 45,76% и -786 СС – 12,28%. Полученные результаты анализа показателей функции внешнего дыхания свидетельствуют, что наибольшие отклонения объемно-скоростных показателей ($\text{СОС}_{25-75} 84\pm 1,2\%$) характерны для мужчин-северян, в генотипе которых отсутствует полиморфизм -786T>C (rs2070744) *NOS3* (группа обследуемых с генотипом ТТ) относительно лиц – носителей минорного аллеля *NOS3*С* (генотипы ТС+СС – $\text{СОС}_{25-75} 94\pm 2,1\%$). Кроме того, результаты обследования показателей variability кардиоритма свидетельствуют о преобладании парасимпатического звена вегетативной нервной системы в этой же группе. **Заключение.** Проведенные исследования позволили установить, что обследуемые мужчины, в генотипе которых отсутствует аллель *NOS3*С* (гомозиготы ТТ), характеризуются сниженными величинами объемно-скоростных показателей внешнего дыхания, наблюдаемыми на фоне преобладания парасимпатического звена в регуляции кардиоритма, что может свидетельствовать о компенсаторно-приспособительных механизмах, направленных на перестройку функции внешнего дыхания при адаптации к экстремальным климатическим факторам Севера. Поэтому можно предположить, что генотип ТТ имеет селективное преимущество при холодовой адаптации и, следовательно, жителей-северян с генотипом ТТ можно отнести к наиболее адаптированной для проживания в условиях Севера группе.

Ключевые слова: функция внешнего дыхания, variability сердечного ритма, *NOS3*, жители Севера.

VARIANTS OF *NOS3* GENE POLYMORPHISM AND LUNG FUNCTION FEATURES IN NORTHERNERS

I.N.Bezmenova, S.I.Vdovenko, I.V.Averyanova

Scientific Research Center “Arktika”, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences (SRC “Arktika” FEB RAS), 24 Karl Marx Str., Magadan, 685000, Russian Federation

Контактная информация

Сергей Игоревич Вдовенко, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии экстремальных состояний, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук (НИЦ «Арктика» ДВО РАН), 685000, Россия, г. Магадан, пр-т К.Маркса, 24. E-mail: vdovenko.sergei@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Sergei I. Vdovenko, PhD (Biol.), Senior Staff Scientist, Laboratory for Physiology of Extreme States, Scientific Research Center “Arktika” (SRC “Arktika” FEB RAS), 24 Karl Marx Str., Magadan, 685000, Russian Federation. E-mail: vdovenko.sergei@yandex.ru

Для цитирования:

Безменова И.Н., Вдовенко С.И., Аверьянова И.В. Варианты полиморфизма гена *NOS3* и показатели функции внешнего дыхания у жителей-северян // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.88. С.41–49. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-41-49

For citation:

Bezmenova I.N., Vdovenko S.I., Averyanova I.V. Variants of *NOS3* gene polymorphism and lung function features in northerners. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (88):41–49 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-41-49

SUMMARY. Introduction. The study on polymorphic variants of the gene of endothelial nitric oxide synthase is important for understanding the genetic basis of the respiration system readjustments, particularly at adaptation to the North conditions. **Aim.** This research explored the occurrence of -786 T>S (rs2070744) polymorphism in the *NOS3* gene and its correlations with indicators of the lung function in northern residents. **Materials and methods.** One hundred and twenty-five male volunteers, Caucasian by ethnicity of the Magadan Region, participated in continuous cross-sectional study. The mean age of the subjects was 41.4 ± 1.3 yrs. The examinees underwent SNP testing of the -786 T>S (rs2070744) polymorphism of the *NOS3* gene by polymerase chain reaction. Lung function flow-volume indicators was assessed using a spirometer KM-AR-01 Diamant-S (Russia), and a series of heart rate variability indicators were analyzed with the Varicard complex. **Results.** In the surveyed selection of northerners, the distribution of frequencies of alleles and genotypes of the *NOS3* locus corresponded to the Hardy-Weinberg equilibrium law ($\chi^2=0.13$; $p=0.714$). The *NOS3* allele*T frequency was 64.57%, the *NOS3**C allele concentration was 35.43%. The following genotype picture was observed in the examined male Northerners: -786 TT – 41.96%, -786 TC – 45.76%, and -786 CC – 12.28%. The analysis of the lung function revealed the worst impairments in volume-velocity variables ($MEF_{25-75} 84 \pm 1.2\%$) which were characteristic of those northern men (a group of subjects with the TT genotype) who did not have -786T >C (rs2070744) polymorphism of the *NOS3* gene in their genotype as compared to the minor allele carriers (TT+CC genotype – $MEF_{25-75} 94 \pm 2.1\%$). In addition, heart rate variability indicators showed the parasympathetic link of the autonomic nervous system that prevailed in the same group. **Conclusion.** The studies allowed for the finding of reduced values of volume-velocity indices of the lung function in those male subjects whose genotype had no *NOS3* allele*C (TT homozygotes). The findings were observed along with the prevailing parasympathetic link in the heart rate regulation, which may indicate compensatory adaptive mechanisms aimed at optimizing the lung function when adapting to the extreme climatic factors of the North. Therefore, we can assume that the TT genotype appears to be a selective advantage at adaptation to the cold. Following on from this, the TT genotype Northerners can be considered to be the most adapted for living in the conditions of the North.

Key words: lung function, heart rate variability, *NOS3*, residents of the North.

Оксид азота (NO) является широко распространенным свободным радикалом, который выполняет ряд функций в организме человека [1]. Влияние NO, выступающего универсальным биологическим медиатором и ключевым звеном в регуляции функции легких, сложно переоценить [2]. Выработка NO в дыхательной системе возникает в результате окисления L-аргинина до L-цитрулина с помощью нескольких изоформ синтазы, две из которых являются конститутивными, то есть эндотелиальной (eNOS) и нейрональной (nNOS). Активность nNOS в неадренергических нехолинергических нервах вызывает расслабление бронхиальных мышц и предотвращает бронхиальную обструкцию [3]. Оксид азота участвует в регуляции тонуса сосудистого русла, а также гладкой мускулатуры дыхательных путей, где является основным посредником для нейронного расслабления мышц [4]. Основное его количество синтезируется в эпителиальных клетках нижних дыхательных путей [5]. Примечательно, что плотность нервных волокон, продуцирующих NO-синтазу, уменьшается от трахеи к дистальным бронхиолам. Как следствие, нервно-мышечная бронходилатация ослабевает с уменьшением калибра дыхательных путей [4].

В гене *NOS3*, кодирующем синтез эндотелиальной окиси азота, выявлено 11 полиморфизмов, одним из наиболее изученных является полиморфизм в зоне промотора -786T>C (rs2070744) [6]. В работе А.В.Шаханова и О.М.Уряшева показано, что уровень метаболитов оксида азота в крови ассоциирован с полиморфизмом -786T>C (rs2070744) *NOS3*, при этом наличие С-аллеля сопровождается более низкими показателями по сравнению с Т-аллелем [7]. По данным J.P.Casas et al. [8] мутация -786T>C в промоторной области (аллель *NOS3**C) оказывает сайленсерное

влияние на экспрессию гена, приводя к более низкому уровню мРНК *NOS3* и сыровоточного показателя нитратов/нитритов. Аналогичные результаты получены при исследовании 170 здоровых юношей, постоянно проживающих в условиях Европейского Севера, у которых в группе с генотипом CC выявлена наиболее низкая концентрация NO в сыворотке крови [9].

Несмотря на то, что в обычных условиях NO оказывает благотворное воздействие, регулируя различные биологические процессы, связанные с функцией дыхательных путей, поддерживая гомеостаз легких, нарушение регуляции концентрации NO имеет патологические последствия и способствует различным бронхолегочным заболеваниям [10]. Показано, что синтез NO в эндотелии регулирует периферическое сопротивление, артериальное давление и распределение кровотока в сосудистой сети [11], при этом нарушение его выработки способствует развитию артериальной гипертензии и формированию эндотелиальной дисфункции [12]. Кроме того, в настоящее время NO рассматривается и как регулятор тонуса и просвета дыхательных путей [13].

Поэтому изучение полиморфных вариантов *NOS3* представляет достаточный интерес для понимания генетических основ перестроек дыхательной системы, в том числе при адаптации к условиям Севера. Исходя из этого, целью настоящего исследования стало изучение частоты встречаемости полиморфизма -786 T>C (rs2070744) *NOS3* и его взаимосвязи с показателями функции внешнего дыхания у жителей-северян.

Материалы и методы исследования

Для поставленной цели была проанализирована выборка, состоящая из 125 добровольцев-мужчин из

числа европеоидного населения Магаданской области. Критерии включения в группу исследуемых лиц: условно здоровые, неродственные мужчины, проживающие или рожденные на территории Магаданской области. Критериями исключения из обследований служили наличие подтвержденных хронических или инфекционных заболеваний. Формирование выборок осуществлялось сплошным методом. Средний возраст обследуемых лиц составил $41,4 \pm 1,3$ года.

Для оценки функции внешнего дыхания применяли метод спирометрии, с использованием которого регистрировали показатели в открытой системе по принципу «поток-объем» с помощью компьютерного спироанализатора КМ-АР-01 «Диамант-С» (Россия). Должные величины рассчитывали с помощью методики Р.Ф.Клемента и соавт. [14] – общепринятого в Российской Федерации стандарта оценки спирографических проб. Анализировали следующие показатели: время выполнения спокойного ($T_{\text{ЖЕЛ}}$) и форсированного выдоха ($T_{\text{ФЖЕЛ}}$); жизненная (ЖЕЛ) и форсированная жизненная ёмкость лёгких легких (ФЖЕЛ); пиковая объемная скорость (ПОС); объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁); мгновенные объемные скорости на уровне 25, 50 и 75% ФЖЕЛ (МОС_{25} , МОС_{50} , МОС_{75}); средняя объемная скорость (СОС_{25-75}), а также индексы бронхообструкции – Тиффно (ИТ) и Генслера (ИГ).

Также анализировали некоторые показатели вариабельности сердечного ритма: разность между максимальным и минимальным значениями кардиоинтервалов (MxDMn , мс); стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов (SDNN , мс); индекс напряжения регуляторных систем (SI, усл. ед.); суммарная мощность спектра сердечного ритма (TP , мс^2) с использованием аппаратного комплекса «Варикард» (Россия).

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, закрепленными в Хельсинкской декларации (2013). Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУН НИЦ «Арктика» ДВО РАН (заключение от 26.11.2021 г.). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. В соответствии с законом о персональных данных данные были деперсонализированы.

Проверка на нормальность распределения измеренных переменных осуществлялась на основе теста Шапиро-Уилка. Результаты непараметрических методов обработки представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (Me [Q_{25} ; Q_{75}]), а параметрических – как среднее значение и его ошибка ($\text{M} \pm \text{m}$).

Выделение ДНК осуществляли стандартными методами с использованием фенол-хлороформа. Генотипирование полиморфизма -786T>C (rs2070744) *NOS3*

проводили с помощью полимеразно-цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени (РТ-ПЦР) с использованием готовых наборов реагентов «SNP-Скрин» (Синтол, Россия). Проверка частот генотипов и аллелей на отклонение от пропорций равновесия Харди-Вайнберга проведена с использованием калькулятора равновесия Харди-Вайнберга, представленного на сайте medstatistic.ru. Сравнение частот генотипов осуществляли с применением критерия χ^2 (Пирсона) (при $p > 0,05$ равновесие выполняется).

Для определения статистической значимости различий выборок с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок. При сравнении несвязанных выборок показателей, распределение которых отличается от нормального, статистическая значимость различий определялась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости (p) в работе принимался равным 0,05; 0,01; 0,001.

Результаты исследования и их обсуждение

SNP-исследование генофонда жителей-северян по локусу *NOS3* выявило наличие двух аллелей: предковый вариант *NOS3*Т*, распространенный с частотой 64,57%, и мутантный аллель *NOS3*С*, частота которого составила 35,43%. По данным проекта ALFA [15], в мировых популяциях частота минорного аллеля *NOS3*С* варьирует от 9% в азиатских популяциях до 37% у европейцев. Таким образом, вариабельность частоты аллеля *NOS3*С* в популяции жителей-северян сопоставима с мировыми данными. Уровень аллельного разнообразия по исследуемому локусу равен $\text{Ho} = 0,44$. В популяции мужчин-северян было установлено следующее распределение генотипов: -786 ТТ – 41,96%, -786 ТС – 45,76% и -786 СС – 12,28%. Данное распределение соответствовало закону равновесия Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 0,13$; $p = 0,714$).

Для оценки влияния полиморфизма -786T>C (rs2070744) *NOS3* на характеристики функции внешнего дыхания все обследуемые мужчины были разделены на две группы в зависимости от носительства аллельного варианта *NOS3*С*. Первую группу составили гомозиготные добровольцы без мутантного аллеля с генотипом ТТ ($n = 52$). Во вторую группу включены гомозиготные и гетерозиготные носители мутантного аллеля *NOS3*С* с генотипами ТС+СС ($n = 73$). По антропометрическим параметрам представители двух групп значимо не различались. Средняя длина и масса тела обследуемых составили: $178,4 \pm 1,0$ см и $84,2 \pm 1,8$ кг в первой группе; $178,1 \pm 0,9$ см и $81,9 \pm 1,6$ кг во второй группе.

В таблице представлены показатели внешнего дыхания представителей двух обследованных групп. Полученные результаты свидетельствуют, что наибольшие отклонения как емкостных, так и объемно-скоростных показателей характерны для мужчин-северян, в генотипе которых отсутствует полиморфизм

-786T>C (rs2070744) *NOS3*. Среди емкостных легочных величин (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁) значимое различие было обнаружено для ЖЕЛ – у обследованных мужчин первой группы (генотип ТТ) показатель был ниже на 3% в сравнении с обследованными из второй группы

(ТС+СС) и на 7% – относительно должных величин. По показателю ОФВ₁ межгрупповых различий обнаружено не было, однако максимальное отклонение от должных величин достигало уже 10%.

Таблица

Показатели функции внешнего дыхания у мужчин-северян с различными генотипами по полиморфизму 786T>C (rs2070744) *NOS3*

Исследуемые показатели	Анализируемые группы		Уровень значимости различий (p)
	ТТ (1 группа)	ТС+СС (2 группа)	
ЖЕЛ, л	4,63±0,06	4,62±0,09	p=0,95
ЖЕЛ, % долж.	93±0,9	96±1,0	p<0,05
Т _{ФЖЕЛ} , с	3,2±0,1	3,0±0,1	p=0,49
ФЖЕЛ, л	4,5±0,1	4,5±0,1	p=0,88
ФЖЕЛ, % долж.	93±1,0	95±1,3	p=0,16
ОФВ ₁ , л	3,6±0,1	3,6±0,1	p=0,77
ОФВ ₁ , % долж.	90±1,0	92±1,4	p=0,17
ПОС, л/с	10,3±0,2	10,1±0,2	p=0,55
ПОС, % долж.	111±1,5	114±1,5	p=0,32
МОС ₂₅ , л/с	8,2±0,1	8,5±0,2	p=0,20
МОС ₂₅ , % долж.	97±1,3	105±2,3	p<0,01
МОС ₅₀ , л/с	4,3±0,1	4,8±0,2	p<0,01
МОС ₅₀ , % долж.	74±1,3	86±2,2	p<0,001
МОС ₇₅ , л/с	1,8±0,1	1,9±0,1	p=0,11
МОС ₇₅ , % долж.	66±2,0	78±2,7	p<0,01
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	4,7±0,1	5,0±0,1	p<0,05
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	84±1,2	94±2,1	p<0,001
ИТ (ОФВ ₁ /ЖЕЛ), %	78±0,7	78±1,0	p=1
ИГ(ОФВ ₁ /ФЖЕЛ), %	81±0,6	81±0,8	p=1

Практически все исследованные объемно-скоростные показатели жителей-северян были ниже должных уровней и демонстрировали значимую динамику – во всех без исключения случаях у гомозигот с генотипом ТТ они были ниже на 8-12%. Наиболее существенные различия были зафиксированы для значений, характеризующих проходимость средних (МОС₅₀) и мелких (МОС₇₅) бронхов. В первой группе обследованных (генотип ТТ) диаметр средних бронхов уменьшался на одну четверть, а мелких – уже на одну треть относительно должной величины. Единственным показателем из всех проанализированных объемно-скоростных величин, который был выше должных значений, оказался показатель пиковой объемной скорости (ПОС) – рост до 114% у мужчин-северян из второй группы с генотипами ТС+СС (межгрупповые различия отсутствовали).

Индексы бронхиальной проходимости (ИТ, ИГ) не имели тенденций к межгрупповым изменениям, но были незначительно ниже величин, установленных в качестве уровней, свидетельствующих об отсутствии риска нарушений в работе легких обструктивного и смешанного характера (80-85%).

В настоящее время парасимпатическую нервную систему рассматривают в качестве доминирующей по осуществлению нейрогенной бронхоконстрикции и, несомненно, вовлеченной в регуляцию калибра дыхательных путей [16]. Поэтому мы посчитали необходимым провести анализ вариабельности сердечного ритма у обследуемых жителей-северян, так как параметры вариабельности сердечного ритма являются чувствительным маркером оценки баланса симпатической и парасимпатической регуляторных систем ра-

боты сердца [17]. Анализ показателей variability сердечного ритма показал, что медианные значения в группе мужчин-северян с генотипом ТТ составили следующие величины: MxDMn – 227,5 (183,0; 291,3) мс, SDNN – 45,8 (35,0; 57,0) мс, SI – 125,0 (71,3; 223,4) усл. ед., а TP – 1526,4 (955,3; 2775,7) мс². Тогда как для второй группы (генотипы ТС+СС) были характерны статистически значимо более низкие величины MxDMn – 195,5 (154,0; 266,5) мс ($p < 0,05$), SDNN – 37,9 (27,8; 52,6) мс ($p < 0,05$) и TP – 1229,7 (787,2; 2352,7) мс² ($p < 0,05$), наблюдаемые на фоне значимо больших величин SI – 153,4 (87,8; 306,6) усл. ед. ($p < 0,05$).

При анализе полученных нами данных выявлено, что, несмотря на снижение показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁ относительно должной величины, их уровень превышал нижнюю границу нормы, имеющей важное диагностическое значение в выявлении бронхолегочных нарушений [18].

Анализ показателей функции внешнего дыхания свидетельствует о снижении бронхиальной проходимости в ряду от крупных бронхов к мелким у всех обследованных мужчин-северян. При этом во второй группе – носителей минорного аллеля *NOS3*С* (генотипы ТС+СС) это снижение было менее выраженным, чем у гомозигот с генотипом ТТ, и составило 27 и 31%, соответственно. Следует отметить, что у обследуемых первой группы (генотип ТТ) средняя бронхиальная проходимость также была значимо ниже, опускаясь до 84%. В настоящее время распространено мнение о роли NO как одного из главного эндогенного вазо- и бронходилататора, напрямую участвующего в нейронно-гладкомышечной регуляции сосудистого тонуса и расширении бронхов [19]. Известно, что у носителей аллеля *NOS3*С* количество синтезируемого эндотелием сосудов NO ниже, а присутствие NO именно в малых концентрациях препятствует бронхоспазму, что важно в предотвращении развития бронхиальной астмы [13], тогда как более высокая выработка NO коррелирует с более выраженной обструкцией дыхательных путей [20]. Поэтому полученные нами результаты в полной мере согласуются с литературными данными.

В наших исследованиях последовательное значимое снижение проходимости бронхиального дерева у лиц из первой группы (генотип ТТ) фокусировалось в первую очередь на уровне мелких бронхов и дистальных бронхиол (MOC₂₅₋₇₅), являющихся важнейшим звеном в осуществлении диффузии альвеолярных газов. Здесь наблюдалось снижение показателей до 66% относительно должных величин, что, возможно, может быть связано с несколько большим эндогенным образованием NO у лиц данной группы, когда NO способствует вазодилатации бронхиальных кровеносных сосудов и, как следствие, увеличению секреции в слизистой дыхательных путей, что в свою очередь может вызвать сужение просветов бронхов.

Результаты сравнительного анализа основных характеристик кардиоритма у обследуемых двух групп

свидетельствуют о преобладании парасимпатического звена вегетативной нервной системы в группе мужчин с генотипом ТТ, для которых были характерны значимо более высокие показатели MxDMn, SDNN, а также TP на фоне низких показателей SI. Тогда как у второй группы носителей аллеля *NOS3*С* (генотипы ТС+СС) напротив, отмечается вегетативный профиль, характеризующийся вегетативным дисбалансом с высокой симпатической активностью и относительно низкой парасимпатической активностью. Полученные нами результаты в полной мере согласуются с данными Е.А. MacDonald et al., в которых указывается на то, что ингибирование NOS устраняет тонизирующий возбуждающий эффект NO на активность блуждающего нерва [21]. Кроме того необходимо отметить, что в процессе адаптации к Северу, в частности, при систематическом воздействии холодового фактора происходит постепенное уменьшение активности симпатического и повышение парасимпатического звена вегетативной нервной регуляции на фоне увеличения холодовой устойчивости [22], что указывает на расширение функциональных резервов кардиореспираторной системы и адаптационного потенциала в целом и, в определенной мере, характеризует резистентность организма к действию внешних и внутренних факторов [23]. В работе Ю.В. Бушова и Н.Н. Несмеловой подчеркивается, что обследуемые с исходно ваготоническим типом вегетативной регуляции проявляют энергетически экономный характер функционирования, определяющий повышенную устойчивость к действию факторов различной физической природы [24]. Необходимо отметить, что аналогичные результаты получены и в наших предыдущих работах, в которых указывается на возрастание влияния парасимпатического звена в регуляции сердечного ритма в ряду увеличения поколения проживания на Севере [25], а также при проживании в более экстремальной – континентальной природно-климатической зоне, где вегетативный баланс жителей смещен в сторону парасимпатического преобладания в регуляции сердечно-сосудистой системы, что свидетельствует о повышенной холодоустойчивости [26], что, в свою очередь, сопоставимо с повышением проходимости бронхиального дерева у обследуемых данного региона проживания [27].

Изменение лабильности и снижение проходимости трахеобронхиального дерева является компенсаторным, структурно-функциональным компонентом, выполняющим функцию защиты легких от переохлаждения. О бронхообструктивной реакции как морфофункциональном изменении со стороны органов дыхания при адаптации к Северу указано и в других работах [28], при этом сниженная проходимость трахеобронхиального дерева рассматривается в виде компенсаторного механизма, выполняющего функцию защиты ткани легких от переохлаждения, при которых действие низких температур окружающей среды является лимитирующим фактором для проходимости

мелких бронхов [29].

Заключение

Таким образом, проведенные исследования позволили установить, что обследуемые мужчины, в генотипе которых отсутствует аллель *NOS3*С* (гомозиготы ТТ), характеризуются сниженными величинами объемно-скоростных показателей функции внешнего дыхания, наблюдаемыми на фоне преобладания парасимпатического звена в регуляции кардиоритма. Снижение бронхиальной проходимости, а также переход вегетативного баланса к преобладанию парасимпатической нервной системы, по-видимому, следует рассматривать как компенсаторно-приспособительные механизмы, направленные на перестройку функции внешнего дыхания при адаптации к экстремальным климатическим факторам Севера. Поэтому мы можем

предположить, что генотип ТТ имеет селективное преимущество при холодовой адаптации, и, следовательно, жителей-северян с генотипом ТТ можно отнести к наиболее адаптированной для проживания в условиях Севера группе.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled biomarkers // Chest. 2006. Vol.130, Iss.5. P.1541–1546. <https://doi.org/10.1378/chest.130.5.1541>
2. Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В., Новгородцева Т.П. Роль оксида азота в патофизиологии и лечении хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.71. С.105–111. EDN: YZXXVKP. https://doi.org/10.12737/article_5c89ab4f8523c5.66345570
3. Pijnenburg M.W.H., De Jongste J.C. Exhaled nitric oxide in childhood asthma: a review // Clin. Exp. Allergy. 2008. Vol.38, Iss.2. P.246–259. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02897.x>
4. Урясьев О.М., Рогачиков А.И. Роль оксида азота в регуляции дыхательной системы // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2014. №2. С.133–140. EDN: SMFNFL.
5. Rao D.R., Phipatanakul W. An overview of fractional exhaled nitric oxide and children with asthma // Expert Rev. Clin. Immunol. 2016. Vol.12, Iss.5. P.521–530. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1141049>
6. Naber C.K., Frey U.H., Oldenburg O., Brauck K., Eggebrecht H., Schmermund A., Baumgart D., Erbel R., Siffert W., Heusch G. Relevance of the NOS3 T–786C and G894T variants for cholinergic and adrenergic coronary vasomotor responses in man // Basic Res. Cardiol. 2005. Vol.100. P.453–460. <https://doi.org/10.1007/s00395-005-0530-y>
7. Шаханов А.В., Урясьев О.М. Влияние полиморфизма NOS3 786C/T на уровень оксида азота у коморбидных больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью // Вестник РГМУ. 2018. №3. С.56–60. EDN: YBKKQH. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2018.029>
8. Casas J.P., Cavalleri G.L., Bautista L.E., Smeeth L., Humphries S.E., Hingorani A.D. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review // Am. J. Epidemiol. 2006. Vol.164, Iss.10. P.921–935. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj302>
9. Хромова А.В., Феликсова О.М., Куба А.А., Бебякова Н.А. Анализ влияния структурной перестройки промотора гена NOS3 на продукцию вазоактивных эндотелиальных факторов // Журнал медико-биологических исследований. 2015. №4. С.107–115. EDN: VNVVYJ. <https://doi.org/10.17238/issn2308-3174.2015.4.107>
10. Garren M.R., Ashcraft M., Qian Y., Douglass M., Brisbois E.J., Handa H. Nitric oxide and viral infection: recent developments in antiviral therapies and platforms // Appl. Mater. 2020. Vol.22. Article number: 100887. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2020.100887>
11. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Архипенко Ю.В. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите // Вестник Российской Академии медицинских наук. 2000. № 4. С.16–21. EDN: QXZEID.
12. Шаханов А.В., Бельских Э.С., Луняков В.А., Урясьев О.М. Клинико-патогенетическое значение определения оксида азота в крови больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью // Казанский медицинский журнал. 2017. Т.98, №4. С.492–496. EDN: ZBKFWL. <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-492>
13. Ghosh S., Erzurum S.C. Modulation of asthma pathogenesis by nitric oxide pathways and therapeutic opportunities // Drug Discov. Today Dis. Mech. 2012. Vol.9, Iss.3–4. P.e89–e94. <https://doi.org/10.1016/j.ddmec.2012.10.004>
14. Клемент Р.Ф., Лаврушин А.А., Тер-Погосян П.А., Котеков Ю.М. Инструкция по применению формул и таблиц должных величин основных спирографических показателей. М.-Л.: МЗ СССР, ВНИИ пульмонологии, 1986. 79 с.
15. National Center for Biotechnology Information Reference. SNP (rs) Report. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2070744#frequency_tab~:text=dbSNP%20Short%20Genetic%20Variations

16. Barnes P.J. Neural mechanisms in asthma // *Br. Med. Bull.* 1992. Vol.48, Iss.1. P.149–168. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a072531>
17. de Oliveira Maranhão Pureza I.R., da Silva Junior A.E., Silva Praxedes D.R., Lessa Vasconcelos L.G., de Lima Macena M., Vieira de Melo I.S., de Menezes Toledo Florêncio T.M., Bueno N.B. Effects of time-restricted feeding on body weight, body composition and vital signs in low-income women with obesity: A 12-month randomized clinical trial // *Clin. Nutr.* 2021. Vol.40, Iss.3. P.759–766. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.06.036>
18. Каменева М.Ю. Спирометрия: как оценить результаты? // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.83. С.91–99. EDN: BROTTB. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-83-91-99>
19. Граник В.Г., Григорьев Н.Б. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств. М.: Вузовская книга, 2015. 360 с. ISBN: 978-5-89522-276-8
20. Bayarri M.A., Milara J., Estornut C., Cortijo J. Nitric Oxide System and Bronchial Epithelium: More Than a Barrier // *Front. Physiol.* 2021. Vol.12. P.1–20. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.687381>
21. MacDonald E.A., Rose R.A., Quinn T.A. Neurohumoral Control of Sinoatrial Node Activity and Heart Rate: Insight From Experimental Models and Findings From Humans // *Front. Physiol.* 2020. Vol.11. P.1–26. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00170>
22. Farrace S., Ferrara M., De Angelis C., Trezza R., Cenni P., Peri A., Casagrande M., De Gennaro L. Reduced sympathetic outflow and adrenal secretory activity during a 40-day stay in the Antarctic // *Int. J. Psychophysiol.* 2003. Vol.49, Iss.1. P.17–27. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(03\)00074-6](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(03)00074-6)
23. Timofejeva I., McCraty R., Atkinson M., Alabdulgader A., Vainoras A., Landauskas M., Šiaučiūnaitė V., Ragulskis M. Global Study of Human Heart Rhythm Synchronization with the Earth's Time Varying Magnetic Field // *Appl. Sci.* 2021. Vol.11, Iss.7. Article number: 1135. <https://doi.org/10.3390/app11072935>
24. Бушов Ю.В., Несмелова Н.Н. Зависимость точности оценки и воспроизведение длительности звуковых сигналов от индивидуальных особенностей человека // Вопросы психологии. 1996. №3. С.88–93. URL: http://www.voppsy.ru/journals_all/issues/1996/963/963088.htm
25. Аверьянова И.В., Максимов А.Л. Особенности темпа адаптивных перестроек variability сердечного ритма уроженцев различных поколений приморской и внутриконтинентальной климатических зон Магаданской области // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2021. Т.29, №4. С.465–473. EDN: WVSMRA. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ62905>
26. Аверьянова И.В. Ответные реакции кардиогемодинамики при локальном холодовом воздействии у жителей приморской и континентальной зон Магаданской области // Экология человека. 2021. №10. С.29–36. EDN: TRHBKE. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2021-10-29-36>
27. Максимов А.Л., Суханова И.В., Вдовенко С.И. Функциональные особенности организма юношей и девушек, жителей различных климатогеографических зон Магаданской области // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2012. Т.98, №1. С.48–56. EDN: OXHHNV.
28. Ушаков В.Ф., Кострубина В.А., Конрат О.Н., Заволовская Л.И., Шевченко О.В. Холодовая бронхиальная астма. Монография. Сургут: Дефис, 2015. 134 с.
29. Милованов А.П. Адаптация малого круга кровообращения человека в условиях Севера. Новосибирск: Наука, 1981. 172 с.

REFERENCES

1. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled biomarkers. *Chest* 2006; 130(5):1541–1546. <https://doi.org/10.1378/chest.130.5.1541>
2. Kytikova O.Y., Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V., Novgorodtseva T. [The role of nitric oxide in pathophysiology and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; (71):105–111 (in Russian). https://doi.org/10.12737/article_5c89ab4f8523c5.66345570
3. Pijnenburg M.W.H., De Jongste J.C. Exhaled nitric oxide in childhood asthma: a review. *Clin. Exp. Allergy* 2008; 38(2):246–259. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02897.x>
4. Uryasev O.M., Rogachikov A.I. [Role of nitric oxide in regulation of respiratory system]. *Eruditio Juvenium* 2014; (2):133–140 (in Russian).
5. Rao D.R., Phipatanakul W. An overview of fractional exhaled nitric oxide and children with asthma. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2016; 12(5):521–530. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1141049>
6. Naber C.K., Frey U.H., Oldenburg O., Brauck K., Eggebrecht H., Schmermund A., Baumgart D., Erbel R., Siffert W., Heusch G. Relevance of the NOS3 T–786C and G894T variants for cholinergic and adrenergic coronary vasomotor responses in man. *Basic Res. Cardiol.* 2005; 100:453–460. <https://doi.org/10.1007/s00395-005-0530-y>
7. Shakhnov A.V., Uryasev O.M. Effect of the NOS3 786C/T polymorphism on the levels of nitric oxide in patients with asthma and comorbid hypertension. *Bulletin of Russian State Medical University* 2018; (3):54–58. <https://doi.org/10.24075/brsmu.2018.029>

8. Casas J.P., Cavalleri G.L., Bautista L.E., Smeeth L., Humphries S.E., Hingorani A.D. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am. J. Epidemiol.* 2006; 164(10):921–935. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj302>
9. Khromova A.V., Feliksova O.M., Kuba A.A., Bebyakova N.A. [The effect of structural adjustment in NOS3 gene promoter on the production of endothelium-derived vasoactive factors]. *Journal of Biomedical Research* 2015; (4):107–115 (in Russian). <https://doi.org/10.17238/issn2308-3174.2015.4.107>
10. Garren M.R., Ashcraft M., Qian Y., Douglass M., Brisbois E.J., Handa H. Nitric oxide and viral infection: recent developments in antiviral therapies and platforms. *Appl. Mater.* 2020; 22:100887. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2020.100887>
11. Manukhina E.B., Malyshev I.Yu., Arkhipenko Yu.V. [Nitric oxide in the cardiovascular system: a role in adaptive protection]. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2000; (4):16–21 (in Russian).
12. Shakhnov A.V., Bel'skikh E.S., Lunyakov V.A., Uryas'ev O.M. [Clinical and pathogenetic value of nitric oxide measurement in the blood of patients with bronchial asthma and essential hypertension]. *Kazan Medical Journal* 2017; 98(4):492–496 (in Russian). <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-492>
13. Ghosh S., Erzurum S.C. Modulation of asthma pathogenesis by nitric oxide pathways and therapeutic opportunities. *Drug Discov. Today Dis. Mech.* 2012; 9(3–4):e89–e94. <https://doi.org/10.1016/j.ddmec.2012.10.004>
14. Klement R.F., Lavrushin A.A., Ter-Pogosyan P.A., Kotegov Yu.M. [Instructions for using formulas and tables of proper values of basic spirometric indices]. Moscow-Leningrad; 1986 (in Russian).
15. National Center for Biotechnology Information Reference. SNP (rs) Report. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2070744#frequency_tab~:text=dbSNP%20Short%20Genetic%20Variations
16. Barnes P.J. Neural mechanisms in asthma. *Br. Med. Bull.* 1992; 48(1):149–168. <https://doi.org/10.1093/oxford-journals.bmb.a072531>
17. de Oliveira Maranhão Pureza I.R., da Silva Junior A.E., Silva Praxedes D.R., Lessa Vasconcelos L.G., de Lima Macena M., Vieira de Melo I.S., de Menezes Toledo Florêncio T.M., Bueno N.B. Effects of time-restricted feeding on body weight, body composition and vital signs in low-income women with obesity: A 12-month randomized clinical trial. *Clin. Nutr.* 2021; 40(3):759–766. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.06.036>
18. Kameneva M.Yu. [Spirometry: how to evaluate the results?]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (83):91–99 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-83-91-99>
19. Granik V.G., Grigoriev N.B. [Nitric oxide (NO). A new path to drug discovery]. Moscow: Vuzovskaya kniga; 2015 (in Russian). ISBN: 978-5-89522-276-8
20. Bayarri M.A., Milara J., Estornut C., Cortijo J. Nitric Oxide System and Bronchial Epithelium: More Than a Barrier. *Front. Physiol.* 2021; 12:1–20. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.687381>
21. MacDonald E.A., Rose R.A., Quinn T.A. Neurohumoral Control of Sinoatrial Node Activity and Heart Rate: Insight From Experimental Models and Findings From Humans. *Front. Physiol.* 2020; 11:1–26. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00170>
22. Farrace S., Ferrara M., De Angelis C., Trezza R., Cenni P., Peri A., Casagrande M., De Gennaro L. Reduced sympathetic outflow and adrenal secretory activity during a 40-day stay in the Antarctic. *Int. J. Psychophysiol.* 2003; 49(1):17–27. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(03\)00074-6](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(03)00074-6)
23. Timofejeva I., McCraty R., Atkinson M., Alabdulgader A., Vainoras A., Landauskas M., Šiaučiūnaitė V., Ragulskis M. Global Study of Human Heart Rhythm Synchronization with the Earth's Time Varying Magnetic Field. *Appl. Sci.* 2021;11(7): 1135. <https://doi.org/10.3390/app11072935>
24. Bushov Yu.V., Nesmelova N.N. [The dependence of the accuracy of the assessment and reproduction of the duration of sound signals on the individual characteristics of a person]. *Voprosy Psichologii* 1996; (3):88–93 (in Russian). Available at: http://www.voppsy.ru/journals_all/issues/1996/963/963088.htm
25. Averyanova I.V., Maksimov A.L. Peculiarities of the rate of adaptive restructuring of heart rate variability of natives of different generations living in the coastal and intracontinental climatic zones of the Magadan region. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald* 2021; 29(4):465–473. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ62905>
26. Averyanova I.V. [Cardiohemodynamic Response to Local Cold Exposure among Men from Coastal- and Inland Zones of the Magadan Region]. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)* 2021; 10:29–36 (in Russian). <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2021-10-29-36>
27. Maximov A.L., Sukhanova I.V., Vdovenko S.I. [Functional profiles typical of the male and female residents in different climatic-geographical areas of Magadan region]. *Russian Journal of Physiology* 2012; 98(1):48–56 (in Russian).
28. Ushakov V.F., Kostrubina V.A., Konrat O.N., Zavolovskaya L.I., Shevchenko O.V. [Cold bronchial asthma. Monograph]. Surgut: Defis; 2015 (in Russian).
29. Milovanov A.P. [Adaptation of the human small circle of blood circulation in the conditions of the North]. Novosibirsk; 1981 (in Russian).

Информация об авторах:

Ирина Николаевна Безменова, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории физиологии экстремальных состояний, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук; e-mail: lependina_bel@mail.ru

Сергей Игоревич Вдовенко, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии экстремальных состояний, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук; e-mail: vdovenko.sergei@yandex.ru

Инесса Владиславовна Аверьянова, д-р биол. наук, главный научный сотрудник лаборатории физиологии экстремальных состояний, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук; e-mail: inessa1382@mail.ru

Author information:

Irina N. Bezmenova, PhD (Biol.), Staff Scientist, Laboratory for Physiology of Extreme States, Scientific Research Center “Arktika” (SRC “Arktika” FEB RAS); e-mail: lependina_bel@mail.ru

Sergei I. Vdovenko, PhD (Biol.), Senior Staff Scientist, Laboratory for Physiology of Extreme States, Scientific Research Center “Arktika” (SRC “Arktika” FEB RAS); e-mail: vdovenko.sergei@yandex.ru

Inessa V. Averyanova, PhD, DSc (Biol.), Main Staff Scientist, Laboratory for Physiology of Extreme States, Scientific Research Center “Arktika” (SRC “Arktika” FEB RAS); e-mail: inessa1382@mail.ru

Поступила 03.04.2023
Принята к печати 20.04.2023

Received April 03, 2023
Accepted April 20, 2023
