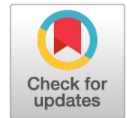


УДК: 616-092.12

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma430302>

Научная статья



Диагностические критерии эндотелиальной дисфункции, субклинического атеросклероза и их взаимосвязь с полиморфизмом генов *NOS3* и *HIF1A* у военнослужащих в экстремальных условиях арктической зоны

А.В. Лемещенко¹, О.И. Гурина², В.Н. Цыган¹, А.Б. Макаров¹, Т.А. Криволицкая³,
Д.В. Берг¹, А.С. Кириллов⁴

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, Москва, Россия

³ 1477-й Военно-морской клинический госпиталь, Петропавловск-Камчатский, Россия

⁴ 441-й Военный госпиталь, Южно-Сахалинск, Россия

АННОТАЦИЯ

Оценивается состояние эндотелия артериальных сосудов на фоне субклинического атеросклероза и их взаимосвязь с полиморфизмом генов у военнослужащих, проходящих службу в условиях арктического климатического пояса в зависимости от продолжительности службы. Обследован 251 военнослужащий мужского пола в возрасте 28–40 лет. В группу военнослужащих арктического климатического пояса вошло 99 человек, разделенных на три группы по продолжительности военной службы в Арктике: 1-я группа — 8 (8 %) человек, до 5 лет; 2-я группа — 21 (21 %) человек, от 5 до 10 лет; 3-я группа — 70 (71 %) человек, более 10 лет. В контрольную группу вошли 152 военнослужащих из умеренного климатического пояса в возрасте 28–40 лет. Всем обследуемым проведены: проба с реактивной гиперемией, эластография; измерение толщины комплекса интима-медиа на плечевой артерии; ультразвуковое исследование общих сонных артерий; фотоплетизмография; пульсоксиметрия; спирометрия; антропометрия; биохимический анализ крови; определение полиморфизма генов с помощью полимеразной цепной реакции. Установлено, что эндотелийзависимая вазодилатация у военнослужащих 2-й и 3-й групп была меньше в 1,7 и 2,7 раза по сравнению с военнослужащими 1-й группы ($p < 0,05$). У 11 (16 %) военнослужащих 3-й группы обнаружено утолщение комплекса интима-медиа более чем на 50 % от прилежащих участков общих сонных артерий. Во 2-й и 3-й группах общий холестерин крови превышал на 10 и 14 % этот показатель в 1-й группе ($p < 0,05$). Жесткая стенка артерий была у носителей генотипов Т/Т генов *HIF1A* и *NOS3*, а максимально эластичная — у генотипов G/T гена *NOS3* и C/C гена *HIF1A*. В целом у военнослужащих, проходящих службу в арктическом климатическом поясе с продолжительностью службы более 10 лет выражена эндотелиальная дисфункция, жесткость периферических сосудов с явлениями субклинического атеросклероза, особенно у военнослужащих с генотипом Т/Т гена *HIF1A* (rs11549465) и *NOS3* (rs1799983). Полагаем, что ведущим патогенетическим звеном эндотелиальной дисфункции артериальных сосудов является резистентность миоцитов к воздействию экспрессируемых сосудистым эндотелием факторов вазодилатации, в частности оксида азота. Чем больше стаж службы военнослужащих в условиях полярной гипоксии, тем вероятность развития эндотелиальной дисфункции выше.

Ключевые слова: Арктика; арктический климатический пояс; атеросклероз; эндотелиальная дисфункция; жесткость периферических сосудов; толщина комплекса интима-медиа; полиморфизм генов; ген *HIF1A* (rs11549465); ген *NOS3* (rs1799983).

Как цитировать

Лемещенко А.В., Гурина О.И., Цыган В.Н., Макаров А.Б., Криволицкая Т.А., Берг Д.В., Кириллов А.С. Диагностические критерии эндотелиальной дисфункции, субклинического атеросклероза и их взаимосвязь с полиморфизмом генов *NOS3* и *HIF1A* у военнослужащих в экстремальных условиях арктической зоны // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 25, № 4. С. 583–594. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma430302>

Рукопись получена: 24.08.2023

Рукопись одобрена: 30.09.2023

Опубликована: 20.12.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma430302>

Research article

Diagnostic criteria of endothelial dysfunction, subclinical atherosclerosis and their relationship with *NOS3* and *HIF1A* gene polymorphism in military personnel in extreme conditions of the arctic zone

A.V. Lemeshchenko¹, O.I. Gurina², V.N. Tsygan¹, A.B. Makarov¹, T.A. Krivolutskaya³, D.V. Berg¹, A.S. Kirillov⁴

¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

² National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky, Moscow, Russia

³ 1477th Naval Clinical Hospital, Petropavlovsk-Kamchatsky, Russia

⁴ 441st Military Hospital, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia

ABSTRACT

The state of the arterial vascular endothelium against the background of subclinical atherosclerosis and its relationship with gene polymorphism in military personnel serving in the Arctic climatic zone, depending on the duration of service, was evaluated. In total, 251 male servicemen aged 28–40 years were examined. The group of servicemen of the Arctic climate zone included 99 people, who were divided into three groups according to the duration of military service in the Arctic: group 1 included 8 (8%) servicemen with up to 5 years of military service; group 2, 21 (21%) people with 5–10 years; group 3, 70 (71%) servicemen with > 10 years. The control group included 152 military personnel aged 28–40 years from the temperate climate zone. All participants underwent a test with reactive hyperemia, elastography, measurement of the thickness of the intima–media complex on the brachial artery, ultrasound examination of the common carotid arteries, photoplethysmography, pulse oximetry, spirometry, anthropometry, biochemical blood analysis, and determination of gene polymorphism using polymerase chain reaction. The results revealed that endothelium-dependent vasodilation rates in groups 2 and 3 were 1.7 and 2.7 times less than that in group 1 ($p < 0.05$). In 11 (16%) military personnel of group 3, thickening of the intima–media complex was found in >50% of the adjacent areas of the common carotid arteries. In groups 2 and 3, the total blood cholesterol level exceeded the value by 10% and 14%, respectively, compared with group 1 ($p < 0.05$). The artery wall was rigid in carriers of the T/T genotypes of the *HIF1A* and *NOS3* genes and was most elastic in the G/T genotypes of the *NOS3* gene and C/C of the *HIF1A* gene. In general, military personnel serving in the Arctic climatic zone with a service duration of >10 years have endothelial dysfunction and peripheral vascular stiffness with subclinical atherosclerosis phenomena, particularly in military personnel with the T/T genotypes of *HIF1A* (rs11549465) and *NOS3* (rs1799983). We believe that the leading pathogenetic link of endothelial dysfunction of arterial vessels is the resistance of myocytes to the effects of vasodilation factors expressed by the vascular endothelium, particularly nitric oxide. The longer the service experience of military personnel under conditions of polar hypoxia, the higher the probability of developing endothelial dysfunction.

Keywords: Arctic; Arctic climate zone; atherosclerosis; endothelial dysfunction; peripheral vascular stiffness; thickness of the intima–media complex; gene polymorphism; *HIF1A* gene (rs11549465); *NOS3* gene (rs1799983).

To cite this article

Lemeshchenko AV, Gurina OI, Tsygan VN, Makarov AB, Krivolutskaya TA, Berg DV, Kirillov AS. Diagnostic criteria of endothelial dysfunction, subclinical atherosclerosis and their relationship with *NOS3* and *HIF1A* gene polymorphism in military personnel in extreme conditions of the arctic zone. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2023;25(4):583–594. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma430302>

Received: 24.08.2023

Accepted: 30.09.2023

Published: 20.12.2023

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на многочисленные исследования последних лет, механизмы развития эндотелиальной дисфункции до сих пор до конца не выяснены. Считается, что она имеет комплексную природу, так как многие биохимические факторы оказывают влияние на функциональную активность эндотелия. Основным недостатком изучения состояния эндотелия является отсутствие четких диагностических биохимических и инструментальных критериев [1–3].

В экстремальных условиях Арктической зоны скорость синтеза и секреции эндотелиальных факторов регулируются множеством вазоактивных сигнальных молекул — ацетилхолином, брадикинином, ангиотензином II и другими, а также локальными изменениями скорости кровотока. Одним из мощных факторов, влияющих на метаболизм эндотелиоцитов, является кислородная недостаточность (полярная гипоксия). В условиях полярной гипоксии происходит изменение экспрессии множества генов эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток, участвующих в регуляции тонуса сосудов [4, 5]. В частности, происходит снижение продукции вазодилатирующих факторов (оксида азота NO, простациклина ПГ₂) и увеличение продукции факторов, вызывающих вазоконстрикцию (эндотелина, серотонина, тромбоксана A₂, сфингозина, экспрессии эндотелиновых рецепторов серотонинового транспортера) [4, 6]. Вазоконстрикторы, продукция которых вызвана гипоксией, индуцируют активность малых ГТФ-связанных протеинов (Rho, Ras, Rab, Sarl/Arf и Ran-семейств), которые ингибируют миозиновую фосфатазу, что приводит к Ca²⁺/ калмодулин-зависимой активации киназы легких цепей миозина и сокращению гладкомышечных клеток. Гипоксия индуцирует активность фосфолипазы A и фосфолипазы C, диацилглицероллипазы, что сопровождается изменением липидного бислоя мембраны эндотелиоцитов и усилением продукции дериватов арахидоновой кислоты, которые влияют на тонус сосудов [4].

При описании механизмов полярной гипоксии критическая роль эндотелия в транспорте по сосудистому руслу, в переносе и утилизации кислорода тканями во многом определяется секрецией HIFs — группой транскрипционных факторов [7–9], что вызывает рост экспрессии генов VEGF (сосудистого эндотелиального фактора роста) и эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и, как следствие, увеличение синтеза эндотелиального фактора роста и индуцибельной eNOS [10–13]; в свою очередь, это увеличивает синтез монооксида азота в результате окисления L-аргинина в присутствии восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата с образованием L-цитруллина и окисленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата.

Известно, что биологические эффекты NO опосредованы его концентрацией. Малые физиологические

концентрации NO (< 10⁻⁶ M), которые сопровождают функционирование конститутивных изоформ eNOS, оказывают цито- и нейропротекторное действие, с нарастанием концентрации у NO проявляется цитотоксическое и провоспалительное действие. Также известно, что окисленные липопротеины низкой плотности подавляют синтез NO в тромбоцитах, стимулируют их агрегацию, образование тромбоксана A₂ и серотонина, приводя к развитию эндотелиальной дисфункции, что может обуславливать рост жесткости стенки сосудов [3, 5, 14, 15].

Цель исследования — оценить состояние эндотелия артериальных сосудов на фоне субклинического атеросклероза и их взаимосвязь с полиморфизмом генов у военнослужащих, проходящих службу в условиях арктического климатического пояса в зависимости от продолжительности военной службы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 99 военнослужащих в возрасте 28–40 лет (35 ± 6,6 лет), проходящих военную службу в условиях арктического климатического пояса (70°с.ш., 30–90°в.д.). Все военнослужащие из арктического климатического пояса были разделены на три группы: 1-я группа представлена 8 (8 %) военнослужащими, стаж военной службы которых составил до 5 лет; 2-я группа — 21 (21 %) человек, стаж от 5 до 10 лет; 3 группа — 70 (71 %) человек, стаж более 10 лет. В группу сравнения (ГС) вошли 152 военнослужащих, проходящих военную службу в условиях умеренного климатического пояса (50°с.ш., 30–90°в.д.), в возрасте 28–40 лет (30,5 ± 7,7 лет), они также в зависимости от стажа военной службы (< 5, 5–10 и > 10 лет) были разделены на три группы. В 1-й и 2-й группе было по 54 человека, в 3-й группе — 44 человека.

Ультразвуковое исследование артериальных сосудов проводил аккредитованный врач ультразвуковой диагностики (УЗД) с 2-летним стажем работы по специальности. Среднегодовые показатели атмосферного давления и температуры воздуха в климатических поясах рассчитывали на основании открытых архивных данных, полученных из общества с ограниченной ответственностью «Расписание погоды» gr5.ru. Регистрацию сатурации крови (SpO₂) проводили у 192 человек из 252 обследуемых военнослужащих на пульсоксиметре «Вергу BM1000B» (Германия). Для диагностики нарушений вентиляционной способности легких использовали спирометр «УСПЦ-01», производства «МИТК-М» (Москва). Оценивали объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) и индекс Тиффно (отношение ОФВ1/жизненная емкость легких — ЖЕЛ).

В целях объективизации анализа полученных результатов из исследования были исключены лица моложе 20 и старше 45 лет, страдающие заболеваниями системы

кровообращения (острые и хронические), нервными и психическими заболеваниями (острыми и хроническими), военнослужащие, имеющие вредные привычки (курящие) и перенесшие коронавирусную инфекцию в анамнезе.

Исследование проводили в рамках утвержденного плана научно-исследовательской работы Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова по программе «Приоритет 20-30» в марте 2021 г. на базе военно-морского клинического госпиталя (70 с.ш., 30–90 в.д.) и в июне 2021 г. на базе войсковой части (50 с.ш., 30–90 в.д.).

Для оценки сосудодвигательной функции эндотелия плечевой артерии (ПА) проводили пробу с реактивной гиперемией (РГ) по стандартной методике, предложенной D.S. Celermajer [16] с использованием ультразвукового датчика линейного формата с частотой до 7,5 МГц на аппарате УЗД «Chison Sonotouch 80» (Китай). Эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) и пиковую скорость кровотока (ПСК) ПА вычисляли по формулам:

$$\text{ЭЗВД (\%)} = [(\text{Дреак. гип.} - \text{Дисх.}) / \text{Дисх.}] \times 100 \%;$$

$$\text{ПСК (\%)} = [(\text{ПСКреак. гип.} - \text{ПСКисх.}) / \text{ПСКисх.}] \times 100 \%,$$

где: Дреакт. гип. — внутренний диаметр ПА через 60 с после декомпрессии манжеты; Дисх. — внутренний диаметр ПА до выполнения пробы с РГ; ПСКреак. гип. — ПСК через 60 с после декомпрессии манжеты; ПСКисх. — ПСК до выполнения пробы с РГ. Нормальной реакцией сосудодвигательной функции эндотелия ПА являлось увеличение через 60 с внутреннего диаметра ПА на 10 % и более. Меньший процент ЭЗВД и вазоконстрикцию считали как эндотелиальную дисфункцию.

Среднюю толщину комплекса интима-медиа (сТКИМ) ПА измеряли на задней стенке (четкая визуализация на сонограммах) в автоматическом режиме аппаратом УЗД «Chison Sonotouch 80» (Китай) с использованием ультразвукового датчика линейного формата с частотой до 7,5 МГц. Цветовую эластографию ПА выполняли до и после выполнения пробы с РГ в месте нанесения маркера на коже. Цветовые эластограммы, полученные при сканировании правой ПА оценивали количественно с помощью графического редактора Adobe Photoshop CS3 Extended (Version 23.5.4) (Adobe Inc., США) на участке в зоне наибольшего «интереса» 6 × 35 мм следующим образом: красный и желтый цвета соответствовали мягкоэластическому компоненту ткани стенки сосуда, зеленый — умеренной плотности, синий — плотноэластической ткани. Долю мягкоэластического компонента (ДМЭК) ткани стенки ПА высчитывали как отношение мягкоэластического компонента к умеренной плотности и плотноэластическому компоненту ткани, выраженное в процентах.

Факт субклинического атеросклероза выявляли на задней стенке (четкая визуализация на сонограммах) общей сонной артерии (ОСА) хотя бы по одной атеросклеротической бляшке, определяемой как увеличение максимальной величины ТКИМ более чем на 50 % от среднего

значения ТКИМ ОСА. Подсчет ТКИМ производился автоматически на аппарате УЗД «Chison Sonotouch 80» (Китай) с использованием ультразвукового датчика линейного формата с частотой до 7,5 МГц.

У 166 из 252 военнослужащих оценивали периферическое кровообращение на II пальце правой кисти с использованием прибора «АнгиоСкан-01П» (Россия) на основе исследования формы объемной пульсовой волны фотоплетизмографическим датчиком.

Общий холестерин, триглицериды (ТГ), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови определены на полуавтоматическом биохимическом анализаторе «Chem-7» фирмы «Erba Mannheim» (Германия) с использованием реагентов серии BIO-LA-TEST общества с ограниченной ответственностью «Молекулярные диагностические технологии» (Россия).

Венозную кровь для выявления полиморфизма генов брали натошак в пробирки с антикоагулянтом — этилендиаминтетрауксусной кислотой. Экстракцию нуклеиновых кислот из цельной крови выполняли набором «Биолаб-микс» производства «Helicon» (Россия) для выделения геномной ДНК из клеток, тканей и крови. Для определения полиморфизма генов с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени использовали набор реагентов «Синтол» (Россия). Анализ результатов генотипирования предусматривал распределение на 3 типа: аллель 1, гетерозигота, аллель 2. Генотипирование образцов геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) исследуемых образцов проводили в режиме реального времени на амплификаторе «RT-PCR» серии «ДТ-Прайм» производства «ДНК-Технология» (Россия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием прикладного пакета компьютерной программы Statistica 7. Проверку нормальности выборок осуществляли с помощью оценок коэффициентов асимметрии и эксцесса в пакете анализов программы Statistica 7. Рассчитывали среднюю выборку и ошибку репрезентативности. Достоверность различий при сравнении параметрических выборок оценивали по критерию Стьюдента, для непараметрических выборок по *U*-критерию Манна – Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Исследование проводили одновременно после подписания личного информированного согласия обследуемыми и одобрения независимого этического комитета при Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (протокол № 250 от 25 мая 2021 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлено, что в Арктической зоне в период проведения исследования температура воздуха была ниже в 2,6 раза по сравнению с умеренным климатическим поясом ($p < 0,01$). В это время сатурация крови

у военнослужащих, проходящих военную службу в условиях арктического климатического пояса, уменьшилась на 1,1 % по сравнению с группой из умеренной климатической зоны ($p < 0,01$), при этом у 15 человек она была ниже нормы. Уровни ОФВ₁ и индекса Тиффно были снижены у военнослужащих, проходящих военную службу в Арктической зоне на 13,9 и 7,2 % соответственно по сравнению с военнослужащими из умеренной климатической зоны ($p < 0,01$), причем у 76 военнослужащих индекс Тиффно составлял $< 77,9$ % (табл. 1).

Показатели ЭЗВД и ПСК у военнослужащих 2-й группы по сравнению с 1-й группой (арктический климатический пояс) и ГС (умеренный климатический пояс) снизились в 1,7 и 1,4 раза соответственно ($p < 0,05$). В то же время в 3-й группе по сравнению со 2-й группой и ГС эти показатели снизились еще больше — в 1,6 и 1,5 раза и 2,7 и 1,8 раза соответственно ($p < 0,05$), (табл. 2).

Жесткость артериальных сосудов, определяемая по ДМЭК стенки ПА и сТКИМ, характеризовалась снижением анализируемых показателей по мере увеличения продолжительности военной службы в арктическом климатическом поясе. Так, во 2-й группе по сравнению с 1-й группой и ГС до и после пробы с РГ ДМЭК эти показатели снизились на 8 и 5,6 %, 8,2 и 8 % соответственно ($p < 0,05$), а в 3-й группе по сравнению с 1-й, 2-й и ГС

до и после пробы с РГ ДМЭК — на 16,4 и 19 %, 7,2 и 12,3 %, 14 и 20,6 % соответственно ($p < 0,05$). Показатели сТКИМ до и после РГ в группах военнослужащих, проходящих военную службу в арктическом и умеренном климатических поясах не имели достоверного диагностического значения (табл. 3).

Примеры цветковых эластограмм стенки ПА для подсчета ДМЭК в группах арктического и умеренного климатических поясов представлены на рис. 1.

По результатам автоматического измерения ТКИМ ОСА на сонограммах в группах арктического и умеренного климатических поясов, наблюдалась определенная закономерность. Так, в умеренном климатическом поясе зависимость ТКИМ ОСА от продолжительности военной службы не имела достоверной значимости. В то же время у военнослужащих арктического климатического пояса в 1-й и 2-й группах ТКИМ была в пределах нормы, а у 11 (16 %) военнослужащих 3-й группы обнаружено увеличение максимальной величины ТКИМ более чем на 50 % от ее среднего значения, что указывает на наличие скрытой формы хронического прогрессирующего воспалительного заболевания стенки ОСА — субклинического атеросклероза (рис. 2).

Главными модифицируемыми кардиоваскулярными факторами риска, влияющими на состояние системы

Таблица 1. Климатогеографические показатели, показатели внешнего дыхания и сатурации крови у военнослужащих, проходящих военную службу в различных климатических поясах, $M \pm m$

Table 1. Climatogeographic indicators and indicators of external respiration and blood saturation in military personnel serving in various climatic zones, $M \pm m$

Показатель	Климатический пояс		$p <$
	арктический	умеренный	
Высота над уровнем моря, м	7	158	–
Атмосферное давление, мм рт. ст.	$752 \pm 4,8$	$747 \pm 5,2$	0,240
Температура воздуха, °C	$-4,5 \pm 9,6$	$7,4 \pm 13,6$	0,001
Относительная влажность воздуха, %	$68 \pm 14,1$	$74 \pm 10,3$	0,231
SpO ₂ , %	$96,6 \pm 1,4$	$97,7 \pm 1,0$	0,001
Норма SpO ₂ , n (%)	83 (84,7)	93 (98,9)	0,001
Артериальная гипоксемия, n (%)	15 (15,3)	1 (1,1)	0,001
ОФВ ₁ , л	$3,2 \pm 0,7$	$3,6 \pm 0,7$	0,001
Индекс Тиффно, %	$79,2 \pm 17,3$	$84,5 \pm 12,9$	0,001

Таблица 2. Показатели эндотелийзависимой вазодилатации и пиковой скорости кровотока в группах военнослужащих, проходящих военную службу в арктическом климатическом поясе, и у военнослужащих ГС (умеренный климатический пояс), $M \pm m$

Table 2. Indicators of endothelium-dependent vasodilation and peak blood flow rate in military personnel serving in the Arctic climatic zone and in military personnel of the comparison group (temperate climatic zone), $M \pm m$

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
ЭЗВД, мм	$14,6 \pm 3,2$	$8,4 \pm 2,2^{*1, \wedge}$	$5,4 \pm 0,7^{*1, 2, \wedge}$
	$14,2 \pm 3,6$	$14,6 \pm 3,6$	$12,2 \pm 4,6$
ПСК, см/с	$13,3 \pm 2,3$	$9,6 \pm 3,6^{*1, \wedge}$	$6,4 \pm 1,6^{*1, 2, \wedge}$
	$12,3 \pm 3,3$	$13,3 \pm 3,4$	$11,3 \pm 3,8$

Примечание: в числителе представлены исследуемые показатели военнослужащих, проходящих военную службу в арктическом климатическом поясе, в знаменателе — в умеренном климатическом поясе; * — различия между показателями групп военнослужащих, проходящих военную службу в арктическом климатическом поясе; \wedge — различия между показателями военнослужащих, проходящих военную службу в арктическом и умеренном климатических поясах, $p < 0,05$; 1, 2 — номер группы. *, \wedge — значки различий.

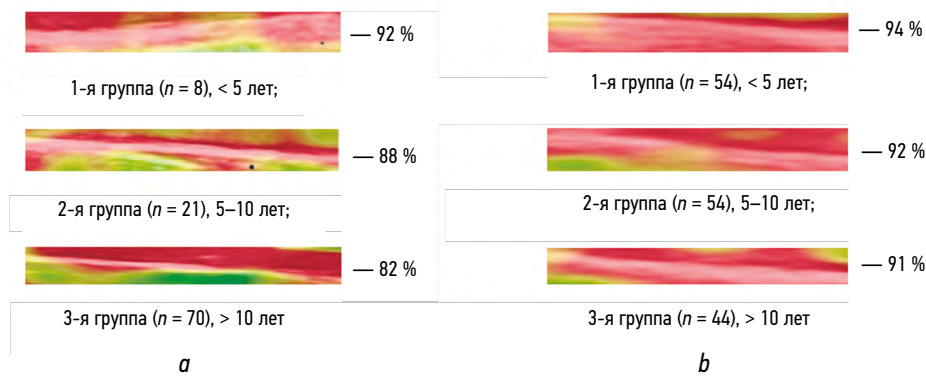


Рис. 1. Цветовые эластограммы для подсчета доли мягкоэластического компонента в зависимости от стажа военной службы: *a* — арктический климатический пояс; *b* — умеренный климатический пояс

Fig. 1. Color elastograms for calculating the proportion of the soft-elastic component depending on the duration of military service: *a* — Arctic climate zone; *b* — temperate climate zone

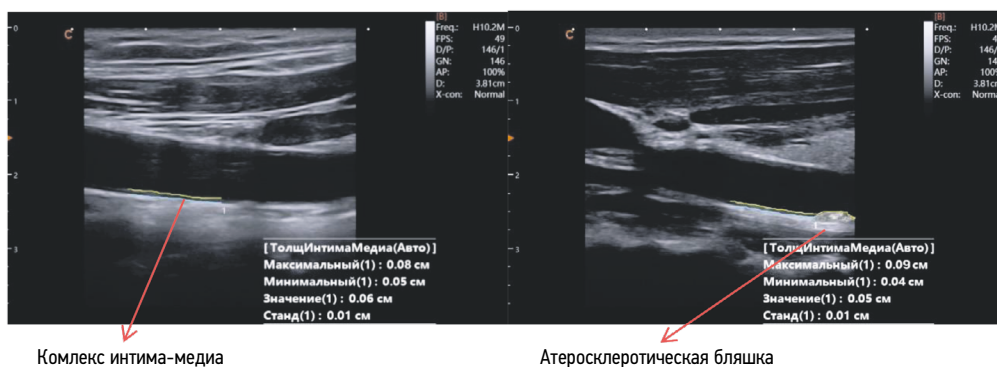


Рис. 2. Сонограмма автоматического измерения ТКИМ ОСА аппаратом УЗИ у военнослужащих без атеросклероза и страдающих субклиническим атеросклерозом, проходящих службу в арктическом климатическом поясе

Fig. 2. Sonogram of automatic measurement of the thickness of the intima–media complex of the common carotid artery using an ultrasound diagnostic apparatus in military personnel without atherosclerosis and suffering from subclinical atherosclerosis who were serving in the Arctic climatic belt

кровообращения, являются усиленное питание [16], гиподинамия, курение, сахарный диабет, алкоголь. Для уточнения механизмов эндотелиальной дисфункции и субклинического атеросклероза, определенных с помощью УЗИ, всем военнослужащим дополнительно проведено антропометрическое обследование с определением роста, массы тела, индекса массы тела (ИМТ) (табл. 4).

Из табл. 4 видно, что достоверную значимость ($p = 0,001$) имел только ИМТ. У военнослужащих, проходящих военную службу в умеренном климатическом поясе, ИМТ был выше на 6,7 %, чем у военнослужащих, проходящих военную службу в арктическом климатическом поясе. Полученные данные свидетельствуют о том, что кардиоваскулярный фактор риска — повышенное питание — не являлся пусковым этиопатогенетическим звеном развития эндотелиальной дисфункции и атеросклероза у военнослужащих, проходящих военную службу в арктическом климатическом поясе.

Биохимические маркеры атеросклероза и результаты фотоплетизмографии капиллярных сосудов (табл. 5) указывают на то, что уровень атерогенных маркеров крови (холестерин и ЛПНП) имели тенденцию к повышению

с увеличением продолжительности службы военнослужащих в арктическом климатическом поясе. Так, уровень общего холестерина крови во 2-й группе по сравнению с 1-й группой был выше на 10 %, а в 3-й группе по сравнению с 1-й группой — на 14 % и с ГС — на 12 % ($p < 0,05$).

Во то же время уровень ЛПВП был фактически одинаковым во всех группах, а уровень ЛПНП имел тенденцию к повышению по мере увеличения продолжительности военной службы в арктическом климатическом поясе. Показатель жесткости сосудов у лиц, проходящих военную службу в арктическом климатическом поясе во 2-й группе был выше в 4,2 раза по сравнению с 1-й группой и в 6 раз по сравнению с ГС ($p < 0,05$), в 3-й группе — в 3,8 раза по сравнению с 1-й группой и в 2,8 раза — с ГС ($p < 0,05$).

Проведенный корреляционный анализ данных фотоплетизмографии показал, что наиболее выраженная взаимосвязь показателей жесткости сосудов наблюдалась со значениями сосудодвигательной функции эндотелия при пробе с РГ, а именно зафиксирована высокая прямая связь с ЭЗВД, $r = 0,8$, и средняя — с ДМЭК, $r = 0,7$

($p < 0,05$), что указывает на однотипность морфологических и функциональных изменений в стенке артериальных сосудов мышечного и мышечно-эластического типа при разных диагностических исследованиях.

Данные, представленные в табл. 5, указывают на развитие дислипидемии у военнослужащих, проходящих службу в арктическом климатическом поясе более 10 лет, что в совокупности с выявленными ультразвуковыми

Таблица 3. Показатели эластограмм и толщины комплекса интима-медиа плечевой артерии до и после реактивной гиперемии в группах военнослужащих, проходящих военную службу в арктическом климатическом поясе, а также у военнослужащих ГС (умеренный климатический пояс), $M \pm m$

Table 3. Indicators of elastograms and thickness of the intima-media complex of the brachial artery before and after reactive hyperemia in military personnel serving in the Arctic climate zone and military personnel of the comparison group (temperate climate zone), $M \pm m$

Показатель	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	до РГ	после РГ	до РГ	после РГ	до РГ	после РГ
ДМЭК, %	$93,7 \pm 7,2$ $95,1 \pm 6,7$	$89,4 \pm 6,1$ $92,3 \pm 6,7$	$86,3 \pm 4,2^{*1, \wedge}$ $93,4 \pm 5,6$	$84,4 \pm 8,2^{*1, \wedge}$ $91,2 \pm 5,2$	$80,5 \pm 4,6^{*1, 2, \wedge}$ $91,8 \pm 6,1$	$75,1 \pm 5,6^{*1, 2, \wedge}$ $90,6 \pm 8,2$
сТКИМ, мм	$0,3 \pm 0,02$ $0,3 \pm 0,02$	$0,4 \pm 0,02$ $0,3 \pm 0,03$	$0,4 \pm 0,02$ $0,3 \pm 0,03$	$0,4 \pm 0,02$ $0,3 \pm 0,03$	$0,3 \pm 0,04$ $0,3 \pm 0,03$	$0,3 \pm 0,03$ $0,4 \pm 0,03$

Примечание: в числителе представлены исследуемые показатели военнослужащих, проходящих военную службу в арктическом климатическом поясе, в знаменателе — в умеренном климатическом поясе; * — различия между показателями групп военнослужащих, проходящих военную службу в арктическом климатическом поясе; \wedge — различия между показателями военнослужащих, проходящих военную службу в арктическом и умеренном климатических поясах, $p < 0,05$; 1, 2 — номер группы. *, \wedge — значки различий.

Таблица 4. Антропометрические показатели военнослужащих, проходящих службу в различных климатических поясах, $M \pm m$

Table 4. Anthropometric indicators of military personnel serving in different climatic zones, $M \pm m$

Показатель	Климатический пояс		
	арктический	умеренный	$p =$
Рост, см	$176,6 \pm 7,3$	$178,3 \pm 6,7$	0,203
Масса тела, кг	$84,3 \pm 15,3$	$80,1 \pm 12,2$	0,084
ИМТ, кг/м ²	$23,6 \pm 4,1$	$25,2 \pm 3,1$	0,001

Таблица 5. Биохимические маркеры атеросклероза и показатели фотоплетизмографии капиллярных сосудов в зависимости от стажа военной службы в различных климатических поясах, $M \pm m$

Table 5. Biochemical markers of atherosclerosis and indicators of photoplethysmography of capillary vessels depending on the duration of military service in different climatic zones, $M \pm m$

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Холестерин общий, ммоль/л	$4,8 \pm 1,2$ $4 \pm 0,6$	$5,3 \pm 0,7^{*1}$ $5,1 \pm 0,5$	$5,5 \pm 0,9^{*1, 2, \wedge}$ $4,9 \pm 0,7$	
Триглицериды, ммоль/л	$0,9 \pm 0,4$ 0 ± 0	$1,2 \pm 0,6$ $1,7 \pm 0$	$1,1 \pm 0,6$ $1,6 \pm 0,4$	
ЛПВП, ммоль/л	$1,9 \pm 0,5$ 0 ± 0	$2,0 \pm 0,5$ $1,5 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,4$ $1,3 \pm 0,2$	
ЛПНП, ммоль/л	$2,5 \pm 1,4$ 0 ± 0	$2,6 \pm 0,8$ $2,7 \pm 0$	$2,9 \pm 2,7$ $2,1 \pm 1,3$	
Жесткость сосудов (от -40 до -5 % норма для лиц от 18 до 35 лет; от -5 до 5 % — для лиц старше 40 лет)	$-12,9 \pm 14,6$ $-21,1 \pm 11,2$	$3,9 \pm 15,7^{*1, \wedge}$ $-19,6 \pm 6$	$4,7 \pm 15,7^{*1, \wedge}$ $-8,4 \pm 14,1$	
Тип пульсовой волны, n (%)	A — жесткая стенка артерий	$2 (25)$ $2 (5,7)$	$2 (9,5)$ $0 (0)$	$9 (13,2)$ $2 (12,5)$
	B — средняя жесткость артериальной стенки	$0 (0)$ $0 (0)$	$0 (0)$ $0 (0)$	$5 (7,4)$ $0 (0)$
	C — высокая эластичность артериальной стенки	$6 (75)$ $33 (94,3)$	$19 (90,5)$ $18 (100)$	$54 (79,4)$ $14 (87,5)$

Примечание: в числителе представлены исследуемые показатели военнослужащих, проходящих военную службу в арктическом климатическом поясе, в знаменателе — в умеренном климатическом поясе; * — различия между показателями групп военнослужащих, проходящих военную службу в арктическом климатическом поясе; \wedge — различия между показателями военнослужащих, проходящих военную службу в арктическом и умеренном климатических поясах, $p < 0,05$; 1, 2 — номер группы. *, \wedge — значки различий.

признаками эндотелиальной дисфункции, субклинического атеросклероза и жесткости сосудов говорит о высоком риске развития сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории лиц на фоне продолжительного воздействия полярной гипоксии.

Учитывая, что за последние 5 лет научных публикаций по влиянию полиморфизма rs1799983 гена *NOS3* и rs11549465 гена *HIF1A* на эндотелиальную дисфункцию в условиях полярной гипоксии имеется незначительное количество [7, 8, 12, 13], нами проведено исследование взаимосвязи полиморфизма rs1799983 гена *NOS3* rs11549465 гена *HIF1A* с показателями фотоплетизмографии.

Выявлено, что у военнослужащих в условиях полярной гипоксии в арктическом климатическом поясе жесткость стенки артериальных сосудов независимо от полиморфизма гена *NOS3* (rs1799983) выше, чем у военнослужащих из умеренного климатического пояса. Однако более

жесткие стенки артерий были у носителей генотипа Т/Т гена *NOS3* (rs1799983), а максимальная эластичность артериальной стенки и самые низкие значения жесткости сосудов — у генотипа G/T (табл. 6).

Показано, что у военнослужащих в условиях полярной гипоксии в арктическом климатическом поясе жесткость стенки артериальных сосудов независимо от полиморфизма гена *HIF1A* (rs11549465), чем у военнослужащих из умеренного климатического пояса. Однако более жесткие стенки артерий были у носителей генотипа Т/Т, а максимальная эластичность артериальной стенки — у генотипов С/С гена *HIF1A* (rs11549465), таблица 7.

Таким образом, показатели внешнего дыхания у военнослужащих, проходящих военную службу в арктическом климатическом поясе, указывают на наличие обструктивного типа нарушения функции внешнего дыхания. По нашему мнению, этиологическим фактором

Таблица 6. Показатели фотоплетизмографии капиллярных сосудов в зависимости от полиморфизма гена *NOS3* (rs1799983) у военнослужащих, проходящих службу в различных климатических поясах, $M \pm m$

Table 6. Indicators of photoplethysmography of capillary vessels depending on the polymorphism of *NOS3* (rs1799983) in military personnel serving in different climatic zones, $M \pm m$

Показатель		Генотип гена <i>NOS3</i> (rs1799983)		
		G/G	G/T	T/T
		Группа 1	Группа 2	Группа 3
Жесткость сосудов (от -40 до -5 % норма для лиц от 18 до 35 лет; от -5 до 5 % — для лиц старше 40 лет)		$4,3 \pm 14,8^{*2, \wedge}$ -17 ± 11,6	$1,3 \pm 18,5^{\wedge}$ -16,6 ± 13	$4,9 \pm 8,8^{*2, \wedge}$ -25,6 ± 7,1
Тип пульсовой волны, n (%)	A — жесткая стенка артерий	$10 (19,6)$ 2 (5)	$1 (2,4)$ 2 (8,7)	$2 (40)$ 0 (0)
	B — средняя жесткость артериальной стенки	$3 (5,9)$ 0 (0)	$2 (4,9)$ 0 (0)	$0 (0)$ 0 (0)
	C — высокая эластичность артериальной стенки	$38 (74,5)$ 38 (95)	$38 (92,7)$ 21 (91,3)	$3 (60)$ 7 (100)

Примечание: в числителе представлены исследуемые показатели военнослужащих, проходящих военную службу в арктическом климатическом поясе, в знаменателе — в умеренном климатическом поясе; * — различия между показателями групп военнослужащих, проходящих военную службу в арктическом климатическом поясе; \wedge — различия между показателями военнослужащих, проходящих военную службу в арктическом и умеренном климатических поясах, $p < 0,05$. 1, 2 — номер группы. *, \wedge — значки различий.

Таблица 7. Показатели фотоплетизмографии капиллярных сосудов в зависимости от полиморфизма гена *HIF1A* (rs11549465) у военнослужащих, проходящих службу в различных климатических поясах, $M \pm m$

Table 7. Indicators of photoplethysmography of capillary vessels depending on the polymorphism of *HIF1A* (rs11549465) in military personnel serving in various climatic zones, $M \pm m$

Показатель		Генотип гена <i>HIF1A</i> (rs11549465)		
		C/C	C/T	T/T
		Группа 1	Группа 2	Группа 3
Жесткость сосудов (от -40 до -5 % норма для лиц от 18 до 35 лет; от -5 до 5 % — для лиц старше 40 лет)		$0,9 \pm 14,5^{\wedge}$ -16,4 ± 11,9	$15,7 \pm 21,7^{* \wedge}$ -28 ± 7,2	$22,9 \pm 0,3^{* \wedge}$ -18,2 ± 0
Тип пульсовой волны, n (%)	A — жесткая стенка артерий	$12 (14,3)$ 4 (06,6)	$1 (09,1)$ 0 (0)	$0 (0)$ 0 (0)
	B — средняя жесткость артериальной стенки	$5 (06)$ 0 (0)	$0 (0)$ 0 (0)	$0 (0)$ 0 (0)
	C — высокая эластичность артериальной стенки	$67 (79,8)$ 57 (93,4)	$10 (90,9)$ 8 (100)	$2 (100,0)$ 1 (100)

Примечание: в числителе представлены исследуемые показатели военнослужащих, проходящих военную службу в арктическом климатическом поясе, в знаменателе — в умеренном климатическом поясе; * — различия между показателями групп военнослужащих, проходящих военную службу в арктическом климатическом поясе; \wedge — различия между показателями военнослужащих, проходящих военную службу в арктическом и умеренном климатических поясах, $p < 0,05$; 1, 2 — номер группы. *, \wedge — значки различий.

в развитии полярной гипоксии является бронхоспазм при дыхании холодным воздухом и снижение сатурации крови. У военнослужащих, проходящих военную службу в арктическом климатическом поясе более 10 лет в условиях полярной гипоксии, в артериальных сосудах происходит нарушение «биодоступности» NO (т. е. его «дефицит», а точнее, недостаточность «целевых эффектов» NO), что, по современным представлениям, является основной причиной развития эндотелиальной дисфункции. Полярная гипоксия приводит к ремоделированию сосудов [9, 14, 15].

В условиях гипоксии увеличивается продукция эндотелиальными клетками фибронектина, ламинина, эластина, снижается синтез протеингликанов и веществ, которые ингибируют рост гладкомышечных клеток, что в совокупности с избыточной концентрацией атерогенных липидов крови (высококалорийное питание в условиях холода) [17] и повреждением эндотелия создает предпосылки к возникновению атеросклероза артериальных сосудов мышечного и мышечно-эластического типа у данной категории лиц. В проведенном нами исследовании у военнослужащих со стажем службы более 10 лет в арктическом климатическом поясе в условиях полярной гипоксии наблюдается высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Факторами риска для данной патологии, по нашему мнению, являются дислипидемия, ультразвуковые признаки эндотелиальной дисфункции и субклинический атеросклероз.

Важнейшую роль в развитии эндотелиальной дисфункции при полярной гипоксии играет кислородчувствительный протеиновый комплекс, обладающий транскрипционной активностью — гипоксия-индуцибельный фактор (hypoxia-inducible factor, HIF). В нормоксических условиях субъединицы HIF1A постоянно присутствует в клетке, но характеризуется исключительно коротким периодом полураспада. В условиях гипоксии PND- и FHN-ферменты инактивируются, и отсутствие гидроксирования ведет к стабилизации HIF1A, который, в свою очередь, запускает экспрессию гипоксия-зависимых генов, таких как эритропоэтин и сосудистый эндотелиальный фактор роста (инертный механизм адаптации к гипоксии) [7–9]. В нашем исследовании жесткая стенка артерий наблюдалась больше всего у носителей генотипа T/T гена *HIF1A* (rs11549465). Видимо, это связано с активностью экспрессии гипоксия-зависимых генов, индуцированных геном *HIF1A* (rs11549465), а именно у генотипа C/C гена *HIF1A* экспрессия гипоксия-зависимых генов была выше, нежели у генотипа T/T гена *HIF1A* (rs11549465).

Гипоксия способствует истощению кофактора BH_4 и дефициту субстрата L-Arg и, таким образом, вызывает разьединение eNOS — состояние, в котором фермент продуцирует супероксид вместо NO. На уровне эндотелия гипоксия ослабляет эндотелиальное высвобождение NO и опосредованно снижает специфическую активность

eNOS. Разьединение eNOS и возникающий в результате окислительный стресс в эндотелии сосудов являются основными факторами эндотелиальной дисфункции и атерогенеза [10–13]. В проведенном нами исследовании в условиях полярной гипоксии жесткость стенки артерий больше выражена у носителей генотипа T/T гена *NOS3* (rs1799983), а максимальная эластичность артериальной стенки и самые низкие значения жесткости сосудов — у генотипа G/T. Это означает, что у носителей генотипа T/T разьединение eNOS более выражено, что усиливает окислительный стресс, в то время как у генотипа G/T этого не наблюдалось. Окислительный стресс вызывает эндотелиальную дисфункцию артериальных сосудов, а в дальнейшем — развитие атеросклероза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У военнослужащих со стажем службы более 10 лет в арктическом климатическом поясе на фоне обструктивного типа нарушения функции внешнего дыхания и гипоксемической гипоксии выявлено нарушение в системном и периферическом кровообращении. У них происходит ремоделирование стенки артериальных сосудов и артериол в виде повреждения эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. По нашему мнению, ведущим патогенетическим звеном эндотелиальной дисфункции артериальных сосудов является резистентность миоцитов к воздействию экспрессируемых сосудистым эндотелием факторов вазодилатации (NO). Чем больше стаж службы военнослужащих в условиях полярной гипоксии, тем вероятность развития эндотелиальной дисфункции выше. Так, у 11 (16 %) военнослужащих со стажем военной службы более 10 лет в арктическом поясе при УЗИ ОСА обнаружено увеличение ТКИМ более чем на 50 % от ее среднего значения, что указывает на наличие скрытой формы хронического прогрессирующего воспалительного заболевания стенки сосуда — субклинического атеросклероза.

Ультразвуковые методики РФ, цветовую эластографию и ТКИМ в совокупности с биохимическими маркерами атерогенности и значениями фотоплетизмографии можно использовать в практической медицине с целью определения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смертности у военнослужащих, проходящих службу в условиях полярной гипоксии. Выше указывалось, что жесткая стенка артерий наблюдалась больше всего у носителей генотипа T/T гена *HIF1A* (rs11549465), T/T гена *NOS3* (rs1799983), а максимальная эластичность артериальной стенки и самые низкие значения жесткости сосудов — у генотипа G/T гена *NOS3* и C/C гена *HIF1A*. Военнослужащие с генотипами T/T гена *HIF1A* (rs11549465), T/T гена *NOS3* (rs1799983) в условиях полярной гипоксии более склонны к развитию эндотелиальной дисфункции и сердечно-сосудистым заболеваниям.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Вклад каждого автора. А.В. Лемещенко — разработка общей концепции, дизайн исследования, написание статьи; О.И. Гурина — редактирование; В.Н. Цыган — разработка общей концепции, дизайн исследования, редактирование, А.Б. Макаров — статистическая обработка, написание статьи; Т.А. Криволуцкая — разработка общей концепции, дизайн исследования; Д.В. Берг — написание статьи; А.С. Кириллов — статистическая обработка.

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

The contribution of each author. A.V. Lemeshchenko — general concept development, research design, article writing; O.I. Gurina — editing; V.N. Tsygan — general concept development, research design, editing, A.B. Makarov — statistical processing, article writing; T.A. Krivolutskaya — general concept development, research design; D.V. Berg — writing articles; A.S. Kirillov — statistical processing.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. Т. 16, № 1. С. 4–15. DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-153
2. Ким А.П., Котельников В.Н., Макаров А.Б., и др. Вазомоторная функция сосудистого эндотелия и состояние легочной гемодинамики у больных внебольничной пневмонией с различной степенью тяжести эндогенной интоксикации // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 2–1. С. 82. DOI: 10.17513/spno.2015.1.122-18749
3. Семенов А.А., Лемещенко А.В., Криштоп В.В. Влияние общего стажа военной службы и службы в экстремальных климатических условиях на показатели сердечно-сосудистой системы // Педиатр. 2023. Т. 14, № 1. С. 81–88. DOI: 10.17816/PED14181-88
4. Юпатов Е.Ю., Курманбаев Т.Е., Тимошкова Ю.Л. Современное понимание функции и дисфункции эндотелия сосудов. Обзор литературы // Российский медицинский журнал. 2022. № 3. С. 20–23.
5. Лемещенко А.В., Цыган В.Н., Бурлов Н.Н., Гурская О.Е. Влияние носительства полиморфных вариантов гена рецептора серотонина 2A HTR2A (rs6313) на развитие артериальной гипоксемии и эндотелиальной дисфункции у военнослужащих в условиях хронической гипобарической гипоксии // Военно-медицинский журнал. 2023. Т. 344, № 1. С. 78–84. DOI: 10.52424/00269050_2023_344_1_78
6. Janaszak-Jasiecka A., Siekierzycka A., Płoska A., et al. Endothelial Dysfunction Driven by Hypoxia-The Influence of Oxygen Deficiency on NO Bioavailability // Biomolecules. 2021. Vol. 11, No. 7. P. 982. DOI: 10.3390/biom11070982
7. He M., Ma S., Cai Q., et al. Hypoxia induces the dysfunction of human endothelial colony-forming cells via HIF-1 α signaling // Respir Physiol Neurobiol. 2018. No. 247. P. 87–95. DOI: 10.1016/j.resp.2017.09.013
8. Rodriguez-Miguel P., Lima-Cabello E., Martínez-Flórez S., et al. Hypoxia-inducible factor-1 modulates the expression of vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase induced by eccentric exercise // J Appl Physiol (1985). 2015. Vol. 118, No. 8. P. 1075–1083. DOI: 10.1152/jappphysiol.00780.2014
9. Pirri D., Fragiadaki M., Evans P.C. Diabetic atherosclerosis: is there a role for the hypoxia-inducible factors? // Biosci Rep. 2020. Vol. 40, No. 8. BSR20200026. DOI: 10.1042/BSR20200026
10. Theodorakopoulou M., Raptis V., Loutradis C., Sarafidis P. Hypoxia and Endothelial Dysfunction in Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease // Semin Nephrol. 2019. Vol. 39, No. 6. P. 599–612. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2019.10.009
11. Wan Y., Li X., Slevin E., et al. Endothelial dysfunction in pathological processes of chronic liver disease during aging // FASEB J. 2022. Vol. 36, No. 1. P. e22125. DOI: 10.1096/fj.202101426R
12. Janaszak-Jasiecka A., Siekierzycka A., Bartoszewska S., et al. eNOS expression and NO release during hypoxia is inhibited by miR-200b in human endothelial cells // Angiogenesis. 2018. Vol. 21, No. 4. P. 711–724. DOI: 10.1007/s10456-018-9620-y
13. Zhu Y., Ni T., Lin J., et al. Long non-coding RNA H19, a negative regulator of microRNA-148b-3p, participates in hypoxia

stress in human hepatic sinusoidal endothelial cells via NOX4 and eNOS/NO signaling // *Biochimie*. 2019. Vol. 163. P. 128–136. DOI: 10.1016/j.biochi.2019.04.006

14. Замечник Т.В., Рогова Л.Н. Гипоксия как пусковой фактор развития эндотелиальной дисфункции и воспаления сосудистой стенки (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий*. 2012. Т. 19, № 2. С. 393–394.

15. Wong B.W., Marsch E., Treps L., et al. Endothelial cell metabolism in health and disease: impact of hypoxia // *EMBO J*. 2017. Vol. 36, No. 15. P. 2187–2203. DOI: 10.15252/embj.201696150

16. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at the risk of atherosclerosis // *Lancet* 1992. Vol. 340, No. 8828. P. 1111–1115. DOI: 10.1016/0140-6736(92)93147-f

17. Лемешченко А.В., Криштоп В.В., Семенов А.А., Никонорова В.Г. Связь индекса Рорера у военнослужащих, проходящих военную службу в разных климатических зонах, с оценкой функции сердечно-сосудистой системы // *Современные проблемы науки и образования*. 2023. № 3. С. 18. DOI: 10.17513/spno.32659

REFERENCES

1. Vasina LV, Petrishchev NN, Vlasov TD. Markers of endothelial dysfunction. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2017;16(1): 4–15. (In Russ.). DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-153

2. Kim AP, Kotelnikov VN, Makarov AB. Vascular endothelial vasomotor function and state of pulmonary hemodynamics in patients with pneumonia with varying severity of endogenous intoxication. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;2(1). P. 1–7. (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.2015.1.122-18749

3. Semenov AA, Lemeshchenko AV, Krishtop VV. The influence of the term of military service and extreme climatic conditions on the parameters of cardiovascular system. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(1):81–88. (In Russ.). DOI: 10.17816/PED14181-88

4. Yupatov EYu, Kurmanbaev TE, Timoshkova YuL. Understanding endothelial function and dysfunction: state-of-the-art (a review). *Russian Medical Journal*. 2022;3:20–23. (In Russ.).

5. Lemeshchenko AV, Tsygan VN, Burlov NN, Gurskaya OE. Effect of carriage of polymorphic variants of the serotonin 2a receptor gene htr2a (rs6313) on the development of arterial hypoxemia and endothelial dysfunction of servicemen in conditions of chronic hypobaric hypoxia. *Military Medical Journal*. 2023;344(1):78–84. (In Russ.). DOI: 10.52424/00269050_2023_344_1_78

6. Janaszak-Jasiecka A, Siekierzycka A, Płoska A, et al. Endothelial Dysfunction Driven by Hypoxia-The Influence of Oxygen Deficiency on NO Bioavailability. *Biomolecules*. 2021;11(7):982. DOI: 10.3390/biom11070982

7. He M, Ma S, Cai Q, et al. Hypoxia induces the dysfunction of human endothelial colony-forming cells via HIF-1 α signaling. *Respir Physiol Neurobiol*. 2018;247:87–95. DOI: 10.1016/j.resp.2017.09.013

8. Rodriguez-Miguel P, Lima-Cabello E, Martínez-Flórez S, et al. Hypoxia-inducible factor-1 modulates the expression of vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase induced by eccentric exercise. *J Appl Physiol*(1985). 2015;118(8):1075–1083. DOI: 10.1152/jappphysiol.00780.2014

9. Pirri D, Fragiadaki M, Evans PC. Diabetic atherosclerosis: is there a role for the hypoxia-inducible factors? *Biosci Rep*. 2020;40(8):BSR20200026. DOI: 10.1042/BSR20200026

10. Theodorakopoulou M, Raptis V, Loutradis C, Sarafidis P. Hypoxia and Endothelial Dysfunction in Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *Semin Nephrol*. 2019;39(6):599–612. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2019.10.009

11. Wan Y, Li X, Slevin E, et al. Endothelial dysfunction in pathological processes of chronic liver disease during aging. *FASEB J*. 2022;36(1):e22125. DOI: 10.1096/fj.202101426R

12. Janaszak-Jasiecka A, Siekierzycka A, Bartoszewska S, et al. eNOS expression and NO release during hypoxia is inhibited by miR-200b in human endothelial cells. *Angiogenesis*. 2018;21(4):711–724. DOI: 10.1007/s10456-018-9620-y

13. Zhu Y, Ni T, Lin J, et al. Long non-coding RNA H19, a negative regulator of microRNA-148b-3p, participates in hypoxia stress in human hepatic sinusoidal endothelial cells via NOX4 and eNOS/NO signaling. *Biochimie*. 2019;163:128–136. DOI: 10.1016/j.biochi.2019.04.006

14. Zamechnik TV, Rogova LN. The role of hypoxia in the pathogenesis of congenital hyperplasia of blood vessels in the head and neck in children (literature review). *Bulletin of New Medical Technologies*. 2012;19(2):393–394. (In Russ.).

15. Wong BW, Marsch E, Treps L, et al. Endothelial cell metabolism in health and disease: impact of hypoxia. *EMBO J*. 2017;36(15): 2187–2203. DOI: 10.15252/embj.201696150

16. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at the risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340(8828):1111–1115. DOI: 10.1016/0140-6736(92)93147-f

17. Lemeshchenko AV, Krishtop VV, Semenov AA, Nikonorova VG. Relationship of the rorer index in military personnel in different climatic zones with the assessment of the function of the cardiovascular system. *Modern Problems of Science and Education*. 2023;(3):18. (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.32659

ОБ АВТОРАХ

***Андрей Борисович Макаров**, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-2270-3578; eLibrary SPIN: 2226-7145;
e-mail: m200@list.ru

Алексей Викторович Лемещенко, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-6786-2332; eLibrary SPIN: 8534-0822

Ольга Ивановна Гурина, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-6942-5531; eLibrary SPIN: 7953-1609;
e-mail: olga672@yandex.ru

Василий Николаевич Цыган, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1199-0911; eLibrary SPIN: 7215-6206;
e-mail: vn-t@mail.ru

Татьяна Александровна Криволицкая, аспирант;
ORCID: 0000-0003-4988-2414; eLibrary SPIN: 4531-7254

Дмитрий Викторович Берг, преподаватель;
ORCID: 0009-0002-7815-4643; eLibrary SPIN: 6488-2270;
e-mail: d.v.berg@mail.ru

Алексей Станиславович Кириллов, начальник инфекционно-
го отделения; ORCID: 0000-0001-9942-0344;
eLibrary SPIN: 4886-4998

AUTORS INFO

***Andrey B. Makarov**, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0003-2270-3578; eLibrary SPIN: 2226-7145;
e-mail: m200@list.ru

Alexey V. Lemeshenko, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0001-6786-2332; eLibrary SPIN: 8534-0822

Olga I. Gurina, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: 0000-0001-6942-5531; eLibrary SPIN: 7953-1609;
e-mail: olga672@yandex.ru

Vasily N. Tsygan, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: 0000-0003-1199-0911; eLibrary SPIN: 7215-6206;
e-mail: vn-t@mail.ru

Tatiana A. Krivolutsкая, graduate student;
ORCID: 0000-0003-4988-2414; eLibrary SPIN: 4531-7254

Dmitry V. Berg, lecturer; ORCID: 0009-0002-7815-4643;
eLibrary SPIN: 6488-2270; e-mail: d.v.berg@mail.ru

Alexey S. Kirillov, head of the infectious diseases department;
ORCID: 0000-0001-9942-0344; eLibrary SPIN: 4886-4998

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author