

УДК 611.018.74:616.1(98)

К ВОПРОСУ ДИАГНОСТИКИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В УСЛОВИЯХ ТРАНСШИРОТНОГО РЕЙСА В АРКТИКЕ

© 2018 г. ^{1,2}Н. А. Воробьева, ¹А. И. Воробьева, ¹Н. А. Юрьев, ²С. Б. Неманова¹Северный государственный медицинский университет,²Северный филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Минздрава России, г. Архангельск

Цель проспективного когортного нерандомизированного исследования – оценить состояние эндотелиальной функции в условиях морского транширотного рейса в Арктике. В работе изучены отдельные биохимические (уровень гомоцистеина, фолатов, витаминов B12) и функциональные (методом периферической артериальной тонометрии) маркеры эндотелиальной дисфункции во время рейса. Объектом исследования явились практически здоровые люди – члены арктической научной экспедиции и члены экипажа морского научно-исследовательского судна. Предварительный анализ полученных данных позволяет утверждать, что у здоровых участников кратковременного транширотного морского рейса в Арктике методом периферической артериальной тонометрии на приборе EndoPAT-2000 при пробе с активной гиперемией и по результатам обмена гомоцистеина выявлены нарушения функции эндотелийзависимой вазодилатации, что указывает на наличие дисфункции эндотелия. Установлено неблагоприятное влияние высоких широт Арктики на формирование эндотелиальной дисфункции у здоровых участников экспедиции и членов команды научно-исследовательского судна.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, Арктика, гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, транширотный рейс, высокие широты, артериальная гипертензия

TO THE QUESTION OF DIAGNOSES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION UNDER THE CONDITIONS OF THE TRANSPORTED FLIGHT IN THE ARCTIC

^{1,2}N. A. Vorobyeva, ¹A. I. Vorobyeva, ¹N. A. Yuryev, ²S. B. Nemanova¹Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education «Northern State Medical University»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; ²Federal State-Funded Institution«National Research Center of Hematology» of the Health Ministry of the Russian Federation Northern branch»,
Arkhangelsk, Russia

The aim of the study was to assess the state of endothelial function in conditions of in the work, individual biochemical (homocysteine, folate, vitamin B12 levels) and functional (by peripheral arterial tonometry) markers of endothelial dysfunction during a marine trans-latitude voyage in the Arctic were studied. The design of the study is a prospective cohort nonrandomized study. The object of the study was practically healthy people - members of the Arctic scientific expedition and crew members of the marine scientific research vessel. The preliminary analysis of the obtained data allows to state that in healthy participants of short-term transshort maritime voyage in the Arctic abnormalities of endothelium-dependent vasodilation function were detected using the method of peripheral arterial tonometry on EndoPAT-2000 device with a test with active hyperemia and homocysteine exchange results, which indicates the presence of endothelial dysfunction. The unfavorable influence of high latitudes of the Arctic on the formation of endothelial dysfunction in healthy participants of the expedition and members of the research vessel crew was revealed.

Keywords: endothelial dysfunction, Arctic, homocysteine, hyperhomocysteinemia, trans-latitude flight, high latitudes, arterial hypertension

Библиографическая ссылка:

Воробьева Н. А., Воробьева А. И., Юрьев Н. А., Неманова С. Б. К вопросу диагностики эндотелиальной дисфункции в условиях транширотного рейса в Арктике // Экология человека. 2018. № 1. С. 53–59.

Vorobyeva N. A., Vorobyeva A. I., Yuryev N. A., Nemanova S. B. To the Question of Diagnoses of Endothelial Dysfunction under the Conditions of the Transported Flight in the Arctic. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2018, 1, pp. 53-59.

В настоящее время сердечно-сосудистые события представляют большую социально значимую проблему медицины, определяя лидирующее положение в структуре смертности, утрате трудоспособности и инвалидизации населения. Так, по данным ВОЗ и ВНОК, в мире от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ежегодно умирают до 12 млн человек [8, 9]. Особенно эта проблема становится актуальной при техногенном освоении арктического региона. Наблюдающиеся изменения в Арктике требуют пересмотра

существующих взглядов на возможность деятельности человека за Северным полярным кругом в условиях как кратковременного, так и длительного нахождения. Освоение Арктики определяет новые направления в разработке предложений по созданию государственной системы профилактики манифестации сосудистых событий в условиях нахождения в арктическом и приарктическом регионах у пришлого и коренного населения [2, 7, 13]. Система кровообращения и гемостаза служит отличным маркером успешности адап-

тации организма к различным условиям среды, при этом общепризнанным универсальным механизмом, через который реализуется действие многочисленных факторов риска развития сердечно-сосудистых событий, в настоящее время считается эндотелиальная дисфункция (ЭД). Наличие ЭД проявляется дисбалансом физиологических механизмов поддержания гомеостаза и тонуса сосудов [4, 8].

Как известно, к факторам риска развития ЭД относятся: генетическая предрасположенность, возраст, гемодинамические факторы (ишемия, венозный застой, гипертензия), нарушения обмена (метаболический синдром, дислипотеинемия, гипергомоцистеинемия, гипергликемия), экзогенные и эндогенные интоксикации. В условиях морской арктической экспедиции и рейса дополнительными триггерами служат неблагоприятные метеорологические и климатические условия — высокие широты, шторм, атмосферное давление, гипоксия, низкие температуры, гиподинамия и стресс [6, 11, 14].

Цель исследования — оценить состояние ЭД в условиях морского транширотного рейса в Арктике.

Методы

Настоящая работа основана на проспективном когортном нерандомизированном, клинико-лабораторном исследовании, выполненна на базе кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» (СГМУ), ФБГУ «Северный филиал Гематологического научного центра» Министерства здравоохранения Российской Федерации с соблюдением международных принципов GCP. Исследование выполнено в рамках гранта ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М. В. Ломоносова» «Арктический плавучий университет 2015» (АПУ-2015) на научно-исследовательском судне (НИС) «Профессор Молчанов» в период с 1 по 22 июля 2015 года. Маршрут экспедиции: Архангельск — Земля Франца Иосифа — Архангельск, пройдено около 3 350 морских миль с перепадом широт более 15° с. ш.

Объектом научного исследования явились практически здоровые (по заключению предварительной медицинской комиссии) люди. Были сформированы две группы обследуемых: 1-я представлена членами научной экспедиции (студенты, преподаватели $n = 38$), 2-я — членами команды НИС ($n = 18$). Средний возраст изучаемой выборки 1-й группы составил 28,4 (22–56) года, масса тела 73,9 (49–100) кг, объем талии 82,3 (62–100) см. Средний возраст выборки 2-й группы 35 (32–47) лет, масса тела 82,8 (72–99) кг, объем талии 89,9 (83–94) см.

Критерии включения в исследование: участники научной экспедиции «АПУ-2015» и экипаж НИС; возраст от 18 лет и старше; наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании. Критерии выбывания — отказ от участия в исследовании на любом этапе.

У всех участников исследования был проведен анализ клинического состояния, анамнестических данных, наследственности, данных лабораторного и функционального обследования на предмет наличия факторов риска развития ЭД.

Точки исследования: первая — за 14 суток до выхода НИС из порта г. Архангельска. Выполнено лабораторное исследование, функциональная оценка состояния эндотелия (EndoPaT-2000, ITAMAR, Израиль); вторая — 10–12 сутки морского транширотного рейса (самая высокая точка рейса — Земля Франца Иосифа). Выполнено функциональное исследование ЭД (EndoPaT-2000, Itamar Medical Ltd, Израиль); третья — 1–3 сутки после возвращения НИС из морского рейса в порт г. Архангельска. Выполнено лабораторное исследование. Протокол исследования (№ 03/5 от 27.05.2015 г.) одобрен этическим комитетом СГМУ.

Лабораторные методы исследования состояния эндотелия. Определение уровня гомоцистеина (ГЦ) в плазме крови выполнено на автоматическом биохимическом анализаторе CobasIntegra 400 plus Roche Diagnostics, концентрации фолатов и витамина В12 в плазме крови — на автоматическом иммунохимическом анализаторе Cobas e411 Roche Diagnostics. Для исследования использовалась К2-ЭДТА-плазма крови. Лабораторные исследования выполнены в клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосянич» г. Архангельска с соблюдением международных принципов GLP.

В качестве функционального метода исследования состояния эндотелия был использован неинвазивный метод — периферическая артериальная тонометрия (ПАТ), являющаяся разновидностью плетизмографического исследования на приборе EndoPaT-2000 с лицензионным программным обеспечением «Itamar Medical Ltd». Данный метод рекомендован международными экспертами для неинвазивной оценки ЭД и имеет хорошую доказательную базу (www.itamar-medical.com). Методика ПАТ выявляет нарушения микроциркуляции по оценке изменения объемного капиллярного кровотока в пальцевой фаланге руки с помощью специального щупа в ответ на окклюзионную стресс-пробу. Проба заключается в пятиминутной ишемии соответствующей руки путем пережатия сосудов плеча окклюзионной манжетой давлением, превышающим систолическое артериальное давление (АД) до появления ощущения «онемения руки». Оценку изменения кровотока (R) до и после окклюзии производили на руке как подвергнутой ишемии, так и свободной. Величину R вычисляли по формуле: $R = M2 / M1$, где M1 — средняя амплитуда объемного кровотока до окклюзии, M2 — средняя амплитуда объемного кровотока после окклюзии. Пороговое физиологическое значение индекса реактивной гиперемии (RHI) составляет 1,67. О наличии ЭД судили при RHI менее 1,67 [8].

Статистическая обработка полученных результатов. Данные исследования были обработаны с помощью компьютерных программ Microsoft Excel 2010 и SPSS Statistics v22.0, специального калькулятора EPITABLE. Тип распределения данных определялся при помощи критерия Шапиро — Уилка. Для описания данных с нормальным распределением использовались средние значения, стандартное отклонение и доверительный интервал для среднего. Для описания данных с асимметричным (ненормальным) типом распределения использовались медиана и процентиля (25-й, 75-й). Для интервальной оценки медианы был рассчитан доверительный интервал (интерквартильный размах). Сравнение зависимых групп по количественным признакам проводилось по критерию знаковых рангов Вилкоксона. Для сравнения независимых групп применялся критерий Краскела — Уоллиса (3 и более группы). Использовался коэффициент корреляции Спирмена (ρ). Статистическая значимость различий устанавливалась при $p < 0,05$.

Результаты

Исходя из основной цели исследования нами был проанализирован анамнез наследственности по основным ССЗ как фактору риска дисфункции эндотелия у членов морской транширотной экспедиции (табл. 1). Так, на отсутствие семейной истории по фактору риска ишемической болезни сердца указали 39,5 % обследованных, гипертонической болезни — 21,0 % и сахарного диабета — 76,3 % в 1-й группе и соответственно 33,4; 16,7 и 55,6 % обследованных во 2-й группе.

Как известно, динамика уровня АД является одним из маркеров дезадаптации гомеостаза к неблагоприятным воздействиям внешней среды [1, 7]. Мониторинг динамики АД показал, что у членов экспедиции в 1-й группе по мере продвижения по транширотному маршруту отмечалась тенденция к прогрессированию артериальной гипертензии: САД1 123 (100–170) — САД2 136 (118–184), $p = 0,045$ (рис. 1), что клинически проявлялось ухудшением субъективного статуса исследуемых в виде головной боли, головокружений. Следует отметить, что у двоих участников экспедиции из 1-й группы с исходной артериальной гипертензией во время шторма (5–

6 баллов) на фоне высокого АД наблюдалась клиника гипертонического криза с симптомами транзиторной ишемической атаки, потребовавшая экстренного медикаментозного вмешательства.

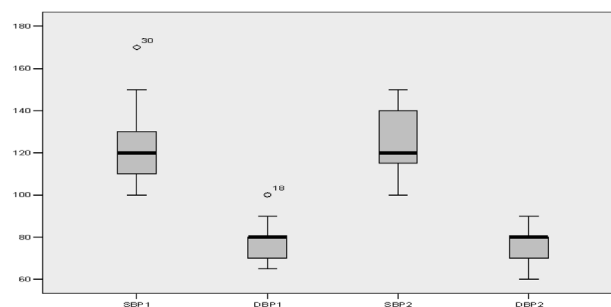


Рис. 1. Динамика систолического и диастолического артериального давления в условиях транширотного рейса у членов научной арктической экспедиции 1-й группы ($n = 38$)

Одним из ранних скрытых маркёров наличия ЭД является состояние гипергомоцистеинемии на фоне нарушения фолатного обмена [3, 15, 19]. В связи с этим мы оценили основные показатели фолатного обмена (уровень ГЦ, фолатов, витамина В12) у обследованных до выхода НИС в арктический рейс. В соответствии с принятыми референсными значениями уровня фолатов (3,1–20,5 нг/мл) и уровня витамина В12 (187–883 пг/мл) до начала морской экспедиции как у членов экспедиции, так и у членов экипажа НИС дефицита данных маркеров фолатного обмена не наблюдалось. При этом уровень ГЦ у 63,1 % обследуемых 1-й группы еще до начала транширотной экспедиции находился выше верхней границы принятой референсной нормы 16,73 (13,99–21,95) с тенденцией к прогрессированию состояния гипергомоцистеинемии во время экспедиции — 18,79 (95 % ДИ: 14,22–23,36). Анализ исходного состояния участников исследования показал, что повышенный исходный уровень ГЦ коррелировал с наличием у обследуемых в анамнезе артериальной гипертензии ($r = 0,6$), избыточной массы тела ($r = 0,8$), дислипидемии ($r = 0,9$), которые, в свою очередь, также являются факторами риска ЭД.

Динамика основных показателей обмена фолатов представлена в табл. 2. Для детального

Таблица 1

Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям у членов научной арктической экспедиции

Наследственность	Ишемическая болезнь сердца				Гипертоническая болезнь				Сахарный диабет			
	Группа 1		Группа 2		Группа 1		Группа 2		Группа 1		Группа 2	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Неотягощена	15	39,5	6	33,4	8	21,0	3	16,7	29	76,3	10	55,6
Отягощена по материнской линии	12	31,6	2	11,1	19	50,0	4	22,2	3	7,9	4	22,2
Отягощена по отцовской линии	6	15,8	8	44,4	7	18,4	7	38,9	4	10,5	2	11,1
Отягощена с обеих сторон	5	13,2	2	11,1	4	10,5	4	22,2	2	5,3	2	11,1
Наличие заболевания у участника экспедиции	3	7,9	—	—	12	31,5	3	16,7	—	—	—	—

исследования влияния транширотного рейса в условиях Арктики на развитие ЭД был проведен сравнительный анализ показателей ГЦ, витамина В12, фолатов в 1-й группе до и после экспедиции, а также сравнение отдельных показателей 2-й группы с показателями 1-й группы до и после экспедиции. В ходе анализа статистически значимых различий в уровне ГЦ, витамина В12 и фолатов в 1-й группе до и после экспедиции не выявлено ($p = 0,424$; $p = 0,929$; $p = 0,594$ соответственно), при этом статистически значимые различия были получены по уровню ГЦ в 3-й точке при сравнении показателей 1-й и 2-й групп (рис. 2 и 3).

Таблица 2

Динамика основных маркеров фолатного обмена в условиях транширотного морского рейса

Показатель	Среднее значение	Стандартное отклонение	95 % ДИ	Референсное значение
Первая группа				
Фолаты — 1 точка	7,80	1,52	6,66–9,57	3,1–20,5 нг/мл
Фолаты — 3 точка	8,22	1,81	7,0–9,44	
В12 — 1 точка	412,36	104,72	342,12–482,67	187–883 пг/мл
В12 — 3 точка	407,66	105,33	336,82–478,34	
ГЦ — 1 точка	16,73	6,98	13,99–21,95	5–1 мкмоль/л
ГЦ — 3 точка	18,79	6,81	14,22–23,36	
Вторая группа				
Фолаты — 1 точка	6,48	2,02	5,21–9,02	3,1–20,5 нг/мл
Фолаты — 3 точка	7,67	2,05	6,28–9,04	
В12 — 1 точка	672,11	112,03	621,2–711,13	187–883 пг/мл
В12 — 3 точка	596,15	135,92	504,8–687,47	
ГЦ — 1 точка	11,58	2,51	9,81–13,06	5–15 мкмоль/л
ГЦ — 3 точка	12,84	3,00	10,82–14,86	

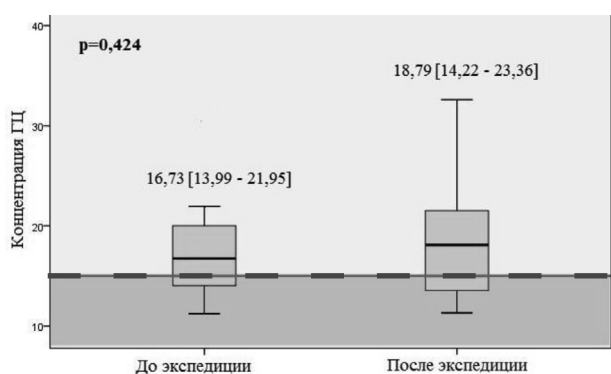


Рис. 2. Уровень гомоцистеина в 1-й группе до и после экспедиции
Примечание. Пунктиром отмечены референсные значения.

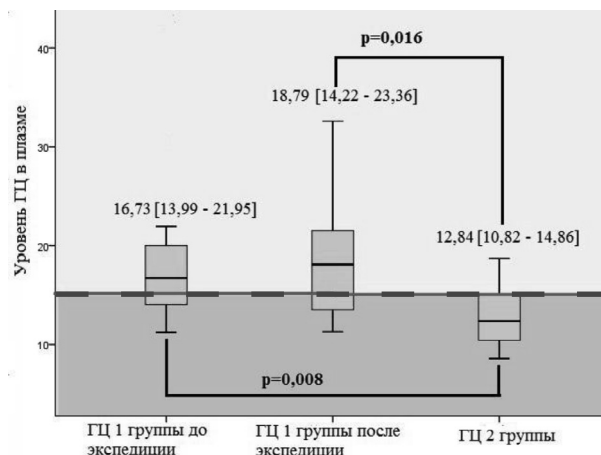


Рис. 3. Уровень гомоцистеина в 1-й группе (до и после экспедиции) и во 2-й группе

Примечание. Пунктиром отмечены референсные значения.

Анализ уровня витамина В12 показал, что в 1-й группе концентрация данного анализата была статистически значимо ниже, чем во 2-й группе, как до, так и после экспедиции ($p = 0,016$; $p = 0,016$) (рис. 4).

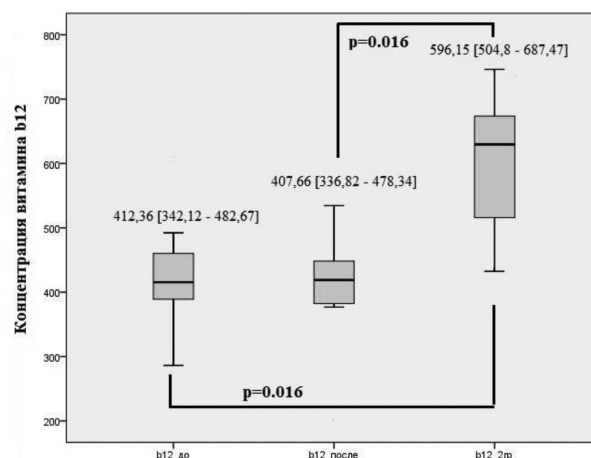


Рис. 4. Уровень витамина В12 в 1-й группе (до и после экспедиции) и во 2-й группе

Статистический показатель вероятностной связи между уровнем ГЦ в 1-й группе после экспедиции и исходными уровнями витамина В12 и фолатов вычислен с помощью корреляции Спирмена. Анализ показал взаимосвязь между плазменным уровнем ГЦ после экспедиции и исходными уровнями витамина В12 ($r = 0,755$, $p = 0,007$) и фолатов ($r = 0,606$, $p = 0,048$).

Следующим этапом исследования явилась оценка влияния транширотного рейса на вероятность нарушения микроциркуляции как маркера ЭД по оценке изменения объемного капиллярного кровотока методом ПАТ с вычислением RHI. За нижнюю границу показателя RHI принимали значение 1,67, которое является маркером присутствующей ЭД [7], а показатель RHI от 1,67 до 2,0 расценивали как пограничное значение.

Среднее значение показателя RHI у обследуемых 1-й группы до выхода в море оказалось выше показателя 2,0 – 2,1 (1,67–2,46), что соответствовало физиологическому состоянию эндотелия. При этом показатель RHI во 2-й точке экспедиции продемонстрировал отрицательную динамику в виде его снижения 1,74 (1,5–1,96). Сравнительный анализ данных результата исследования ЭД на приборе EndoPaT-2000 выполнен с использованием критерия Вилкоксона, результаты представлены на рис. 5. Анализ данных показал, что RHI до экспедиции в 1-й точке был статистически значимо выше показателя RHI во 2-й точке ($p = 0,012$), что указывает на формирование признаков ЭД в условиях кратковременного нахождения в высоких широтах Арктики (рис. 5).

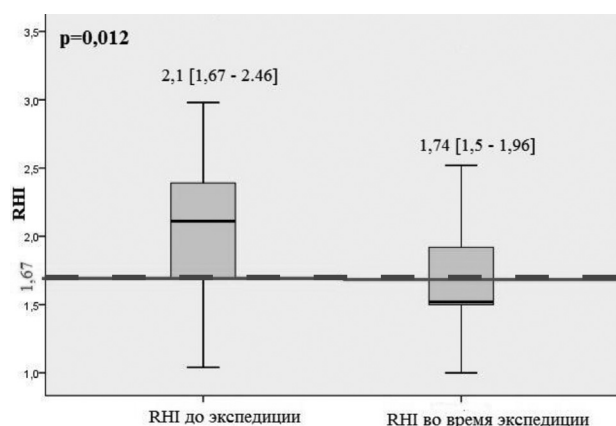


Рис. 5. Значение индекса реактивной гиперемии (EndoPaT-2000) в 1-й группе

Примечание. Пунктир – нижняя граница порогового значения RHI.

У обследуемых 2-й группы до выхода в море среднее значение RHI составило 2,2 (1,2–3,7), во 2-й точке экспедиции соответствовало значению 1,68 (1,1–2,6). Индекс реактивной гиперемии до экспедиции также оказался статистически значимо выше, чем в самой высокой точке маршрута ($p = 0,009$), что указывает на наличие хронической ЭД в условиях длительного нахождения в высоких широтах Арктики у постоянных членов экипажа НИС (рис. 6). Важно отметить, что стаж работы в высоких широтах у членов экипажа составлял 12,2 (7,4–25,1) года. При проведении корреляционного анализа в 1-й и 2-й группах нами была установлена связь ($r = -0,38$ $p < 0,001$ и $r = -0,36$ $p < 0,001$) между показателем RHI по данным ПАТ и уровнем ГЦ.

Обсуждение результатов

Среди множества медицинских проблем, присутствующих в условиях Арктики, особое место занимает адаптация человека к среде обитания, которая обеспечивается изменениями регуляторных механизмов многих функциональных систем и всех видов обмена веществ. С медико-биологической точки зрения в условиях высоких широт имеет место интегральное воздействие на человека взаимодействующих экстре-

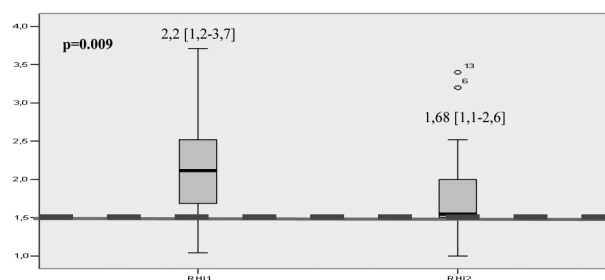


Рис. 6. Значение индекса реактивной гиперемии (EndoPaT-2000) во 2-й группе

Примечание. пунктир – нижняя граница порогового значения RHI.

мальных факторов [5, 10, 12]. Освоение арктического региона в виде активных грузоперевозок, активной добычи природных ресурсов, туризма, морских экспедиций накладывает определенный отпечаток на гомеостаз человека, в том числе на развитие дизадаптивных состояний, которые могут негативно повлиять на здоровье и работоспособность [1, 2]. По результатам нашего пилотного исследования особенно актуальным это становится у лиц с отягощенным наследственным анамнезом и/или имеющих хронические заболевания.

Предварительный анализ полученных нами данных позволяет утверждать, что в условиях кратковременного транширотного морского рейса в Арктике с помощью ПАТ на приборе EndoPaT-2000 при пробе с активной гиперемией выявлены нарушения функции эндотелийзависимой вазодилатации, что указывает на наличие ЭД. Возможность использования данного метода для выявления признаков ЭД подтверждается рядом исследований [8, 16, 18]. На наличие факторов риска развития ЭД в изучаемой выборке указывают и данные анализа обмена ГЦ в виде присутствия состояния гипергомоцистеинемии. Немаловажно отметить, что в условиях кратковременного нахождения в высоких широтах Арктики с преодолением более 15° с. ш. за 20 суток повышенный уровень ГЦ в комплексе с данными ПАТ ассоциируется с развитием ЭД.

Известно, что состояние сердечно-сосудистой системы является наглядным индикатором функционального состояния гомеостаза в целом [8, 17]. В связи с этим интересными данными являются результаты отдельных исследований, характеризующих состояние вегетативной нервной системы, которые позволяют трактовать данные изменения как адекватный ответ сердечно-сосудистой системы участников экспедиции на воздействие комплекса факторов судовой среды [5, 10]. Результаты нашей работы демонстрируют возможное влияние высоких широт на развитие ЭД как одного из наиболее значимых компонентов дисрегуляции функционирования сердечно-сосудистой системы и как следствие гомеостаза в целом.

Немаловажно отметить, что впервые в условиях морской транширотной арктической экспедиции нами был использован неинвазивный метод артериальной тонометрии на приборе EndoPaT-2000 для выявления

микроциркуляторных нарушений у участников экспедиции, что позволяет рекомендовать данный неинвазивный метод для выявления дисфункции эндотелия как у членов научных экспедиций, так и у моряков.

Мы поддерживаем точку зрения отдельных авторов о необходимости дальнейшего изучения вопроса адаптации человека при транширотных морских рейсах, в том числе ранней донозологической диагностики ЭД для разработки практических рекомендаций в целях сохранения здоровья лиц, совершающих кратковременные морские путешествия в регионы высоких широт, а также членов команд морских судов.

Список литературы

1. Адаптация человека к экологическим и социальным условиям Севера / отв. ред. Е. Р. Бойко; Коми научный центр УрО РАН. Сыктывкар; Екатеринбург, 2012. 443 с.
2. Афтanas Л. И., Воевода М. И., Пузырев В. П. Арктическая медицина: вызовы XXI века // Научно-технические проблемы освоения Арктики: Научная сессия Общего собрания членов РАН. М.: Наука, 2014. С. 104–110.
3. Белова Н. И., Лавринов П. А., Воробьева Н. А. Факторы риска развития гипергомоцистеинемии в популяции коренного этноса Ненецкого автономного округа // Тромбоз, гемостаз и реология. 2014. № 1 (57). С. 47–52.
4. Бушueva Н. А., Воробьева Н. А. Уровень гомоцистеинемии и гены фолатного обмена у спортсменов в условиях проживания на Европейском Севере // Тромбоз, гемостаз, реология. 2017. № 1 (69). С. 45–49.
5. Гудков А. Б., Мосягин И. Г., Иванов В. Д. Характеристика фазовой структуры сердечного цикла у новобранцев учебного центра ВМФ на Севере // Военно-медицинский журнал. 2014. Т. 335, № 2. С. 58–59.
6. Игловский С. А. Антропогенная трансформация мерзлотных условий Европейского Севера России и её последствия // Арктика и Север. 2013. № 10. С. 107–124.
7. Карпин В. А., Шувалова О. И., Гудков А. Б. Клиническое течение артериальной гипертензии в экологических условиях урбанизированного Севера // Экология человека. 2011. № 10. С. 48–52.
8. Липунова А. С., Болдуева С. А., Леонова И. А., Колесниченко М. Г., Рыжкова Д. В., Кечерукова А. В., Манасян А. Г., Феоктистова В. С., Петрова В. Б., Захарова О. В. Роль дисфункции эндотелия в генезе кардиального синдрома Х // Профилактическая и клиническая медицина. 2013. № 1 (46). С. 38–42.
9. Скворцов Ю. И., Королькова А. С. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. № 3. С. 1206–1208.
10. Солонин Ю. Г., Бойко Е. Р. Медико-физиологические аспекты жизнедеятельности в Арктике // Арктика: экология и экономика. 2015. № 1 (17). С. 70–75.
11. Федотов Д. М., Мелькова Л. А., Подоплекин А. Н. Функциональное состояние организма человека при морских транширотных рейсах в условиях Арктики // Журнал медико-биологических исследований. 2017. Т. 5, № 1. С. 37–47.
12. Фролова О. В., Липунова О. Н., Кормина О. С., Чекунова О. С. Влияние продолжительности проживания в условиях Крайнего Севера на состояние гематологических параметров мужчин и женщин разных возрастов // Успехи современного естествознания. 2004. № 3. С. 40–41.
13. Черешнев В. А. Социально-экологические приоритеты развития Арктической зоны Российской Федерации // Экология человека. 2011. № 6. С. 3–4.
14. Щербина Ф. А., Мызников И. Л., Гудков А. Б. Влияние вахтенной организации труда на параметры центральной гемодинамики у моряков рыбного промыслового флота в 5-месячных транширотных рейсах // Экология человека. 2008. № 6. С. 7–12.
15. Fenech M. The role of folic acid and Vitamin B12 in genomic stability of human cells // Mutat. Res. 2001. Vol. 475, N 1–2. P. 57–67.
16. Lavi S., Yang E. H., Prasad A., et al. The interaction between coronary endothelial dysfunction, local oxidative stress, and endogenous nitric oxide in humans // Hypertension. 2008. Vol. 51 (1). P. 127–33.
17. Lerman A., Zeiher A. M. Endothelial function: cardiac events // Circulation. 2005. Vol. 111 (3). P. 363–368.
18. Yuya Matsue, Kazuki Yoshida, Wataru Nagahori, Masakazu Ohno, Makoto Suzuka, Akihiko Matsumura, Yuji Hashimoto, Masayuki Yoshida. Peripheral microvascular dysfunction predicts residual risk in coronary artery disease patients on statin therapy // Atherosclerosis. 2014. Vol. 232. P. 186–190.
19. Vorobyeva N., Belova N., Lavrinov P. MTHFR C677T and A1298C as a hyperhomocysteinemia risk factor in native population of Nenets Autonomous District // Journal of thrombosis and haemostasis. July 2013. Vol. 11, supp. 2. P. 1175.

References

1. Adaptatsiya cheloveka k ekologicheskim i sotsial'nym usloviyam Severa [Adaptation of human to ecological and social conditions of the North]. Executive editor E. R. Boiko, Komi science center UrO RAN. Syktyvkar, Yekaterinburg, 2012, 443 p.
2. Aftanas L. I., Voevoda M. I., Puzyrev V. P. Arkticheskaya meditsina: vyzovy XXI veka [Arctic medicine: challenges of the 21st century]. In: Nauchno-tehnicheskie problemy osvoeniya Arktiki. Nauchnaya sessiya Obshchego sobraniya chlenov RAN [Scientific and technical problems of Arctic development. Scientific session of the General Meeting of the members of the RAS]. Moscow, Nauka Publ., 2014, pp. 104–110.
3. Belova N. I., Lavrinov P. A., Vorobyeva N. A. Risk factors of hyperhomocysteinemia among indigenous ethnoses in Nenets autonomous area. Tromboz, gemostaz i reologiya [Thrombosis, hemostasis and rheology]. 2014, 1 (57), pp. 47–52. [in Russian]
4. Bushueva N. A., Vorobyeva N. A. Homocysteinemia level and genes of folate metabolism in athletes at European North. Tromboz, gemostaz i reologiya [Thrombosis, hemostasis and rheology]. 2017, 1 (69), pp. 45–49. [in Russian]
5. Gudkov A. B., Mosyagin I. G., Ivanov V. D. Characteristic of cardiac cycle phase structure in recruits of a Navy Training Center in the North. Voennno-meditsinskii zhurnal [Military-Medical Journal]. 2014, 335 (2), pp. 58–59. [in Russian]
6. Iglovskii S. A. Anthropogenic transformation of permafrost conditions of the European North of Russia and their consequences. Arktika i Sever [Arctic and North]. 2013, 10, pp. 107–124. [in Russian]
7. Karpin V. A., Shuvalova O. I., Gudkov A. B. Essential hypertension course in ecological conditions of urban North. Ekologiya cheloveka [Human Ecology]. 2011, 10, pp. 48–52. [in Russian]
8. Lipunova A. C., Boldueva S. A., Leonova I. A., Kolesnichenko M. G., Ryzhkova D. V., Kecherukova A. B., Manasyan A. G., Feoktistova B. C., Petrova V. B., Zakharova O. V. Role of endothelial dysfunction in the genesis of cardiac syndrome X // Preventive and clinical medicine. 2013, 1 (46), pp. 38–42.

va O. V. The role of dysfunction of endothelium in genesis of cardiac X syndrome. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina* [Preventive and clinical medicine]. 2013, 1 (46), pp. 38-42. [in Russian]

9. Skvortsov Yu. I., Korol'kova A. S. Homocysteine as a risk factor ischemic heart disease development. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal* [Saratov Journal of Medical Scientific Research]. 2011, 3, pp. 1206-1208. [in Russian]

10. Solonin Yu. G., Boiko E. R. Medical and physiological aspects of vital activity in the Arctic. *Arktika: ekologiya i ekonomika* [Arctic: Ecology and Economy]. 2015, 1 (17), pp. 70-75. [in Russian]

11. Fedotov D. N., Mel'kova L. A., Podoplekin A. N. The functional state of the human body during translatititude sea voyages in the Arctic. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy* [Journal of Medical and Biological Research]. 2017, 5 (1), pp. 37-47. [in Russian]

12. Frolova O. V., Lepunova O. N., Kormina O. S., Chekunova O. S. Influence of the length of residence in the Far North on the hematological parameters of men and women of different ages. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* [The Successes of Modern Natural Science]. 2004, 3, pp. 40-41. [in Russian]

13. Chereshev V. A. Socio-ecological priorities for the development of the Arctic zone of the Russian Federation. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2011, 6, pp. 3-4. [in Russian]

14. Shcherbina F. A., Myznikov I. L., Gudkov A. B. Influence of rotational labor management on parameters of central hemodynamics in seamen of fishing fleet during 5-months translatitudinal voyages. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2008, 6, pp. 7-12. [in Russian]

15. Fenech M. The role of folic acid and Vitamin B12 in genomic stability of human cells. *Mutat. Res.* 2001, 475 (1-2), pp. 57-67.

16. Lavi S., Yang E. H., Prasad A., et al. The interaction between coronary endothelial dysfunction, local oxidative stress, and endogenous nitric oxide in humans. *Hypertension*. 2008, 51 (1), pp. 127-33.

17. Lerman A., Zeiher A. M. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*. 2005, 111 (3), pp. 363-8.

18. Yuya Matsue, Kazuki Yoshida, Wataru Nagahori, Masakazu Ohno, Makoto Suzuka, Akihiko Matsumura, Yuji Hashimoto, Masayuki Yoshida Peripheral microvascular dysfunction predicts residual risk in coronary artery disease patients on statin therapy. *Atherosclerosis*. 2014, 232, pp. 186-190.

19. Vorobyeva N., Belova N., Lavrinov P. MTHFR C677T and A1298C as a hyperhomocysteinemia risk factor in native population of Nenets Autonomous District. *Journal of thrombosis and haemostasis*. July 2013, 11, supp. 2, p. 1175.

Контактная информация:

Воробьева Надежда Александровна — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор Северного филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

E-mail: nadejdav0@gmail.com