

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco595855>

Реакции кардиогемодинамики и вариабельности сердечного ритма в ответ на активный ортостаз у мужчин-северян с различными генотипами по локусу NOS3 (rs2070744)

И.Н. Безменова, И.В. Аверьянова

Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук, Магадан, Россия

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить связь генетического полиморфизма -786T>C (rs2070744) гена *NOS3* с основными показателями кардиогемодинамики при выполнении активной ортостатической пробы у мужчин-северян.

Материал и методы. Обследованы 83 практически здоровых мужчины, являющихся постоянными жителями Магаданской области. Средний возраст $33,5 \pm 1,5$ года. У обследуемых как в состоянии покоя, так и при проведении активного ортостатического теста одновременно анализировали показатели сердечно-сосудистой системы, измеренные автоматическим тонометром с дальнейшим расчетом гемодинамических индексов, и кратковременную вариабельность сердечного ритма в частотной и спектральной областях с использованием АПК «Варикард», также проводили генотипирование методом полимеразной цепной реакции. Для анализа исследуемая выборка была разделена на 2 группы: 1-я – гомозиготы ТТ ($n=34$); 2-я – носители аллельного варианта NOS3*С (генотипы ТС+СС) с генетически обусловленной сниженной продукцией оксида азота ($n=49$).

Результаты. Анализ комплекса вазомоторных, хроно- и инотропных реакций гемодинамических показателей, а также показателей ритма сердца при предъявлении активной ортопробы позволил выявить различные паттерны реагирования у обследуемых двух групп. Так, у мужчин 1-й группы вклад минутного объема кровообращения в обеспечение ортостатической реакции возрастал при неизменных величинах сосудистого сопротивления. Это наблюдалось на фоне выраженного симпатического вегетативного сдвига и возрастания очень низкочастотного компонента общей вариабельности ритма сердца, что, по-видимому, обусловлено более высокой активностью оксида азота в сердечно-сосудистой системе. Во 2-й группе при симпатической недостаточности, сопровождающейся возрастанием сопротивления сосудов в ответ на ортостаз, было зафиксировано увеличение низкочастотной составляющей кардиоритма на 35%, что отражает роль данного показателя как активатора колебаний ритма артериального давления, реализуемого через барорефлекторные механизмы.

Заключение. Проведенные исследования показали, что мужчины, у которых в генотипе отсутствует аллельный вариант NOS3*С, более благоприятно реагировали на активный ортостаз, что может свидетельствовать о достаточно высоком уровне функциональных резервов сердечно-сосудистой системы. Полиморфизм -786T>C (rs2070744) гена *NOS3* является информативным маркером оценки состояния кардиогемодинамики и вегетативных перестроек при проведении функциональных тестов, в частности активной ортостатической пробы.

Ключевые слова: генетический полиморфизм; вариабельность сердечного ритма; активная ортостатическая проба; кардиогемодинамика.

Как цитировать:

Безменова И.Н., Аверьянова И.В. Реакции кардиогемодинамики и вариабельности сердечного ритма в ответ на активный ортостаз у мужчин-северян с различными генотипами по локусу *NOS3* (rs2070744) // Экология человека. 2023. Т. 30. № 11. С. 833–845. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco595855>

Статья поступила: 26.09.2023

Статья одобрена: 26.03.2024

Опубликована online: 15.05.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco595855>

Cardiohemodynamic responses and heart rate variability following an active orthostatic test among male residents of the North with different *NOS3* (rs2070744) genotypes

Irina N. Bezmenova, Inessa V. Averyanova

Scientific Research Center “Arktika”, Far East Branch of the Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia

ABSTRACT

AIM: This study explored associations between the -786T>C (rs2070744) genetic polymorphism of the *NOS3* gene and the main indices of systemic hemodynamics and heart rate variability following an active orthostatic test in men living in the North.

MATERIAL AND METHODS: Eighty-three healthy men aged 33.5 ± 1.5 years on average, who were permanent residents of the Magadan Region, comprised the sample. The participants underwent both resting and active orthostatic testing modes. Cardiovascular system variables were recorded using an automatic tonometer. Hemodynamic indices were then calculated. Short-term heart rate variability in frequency and spectral areas was simultaneously measured using the Varikard hard&soft complex unit. Genotyping was conducted using polymerase chain reaction. The sample was then divided into two groups: Group 1 consisted of homozygotes with the TT genotype ($n=34$), while Group 2 comprised carriers of the *NOS3**C allele variant (genotypes TC+CC) associated with reduced nitric oxide production ($n=49$).

RESULTS: By examining the complex vasomotor, chrono- and inotropic reactions of hemodynamic and heart rate variables during the active orthostatic test, we were able to discern unique patterns in the response of the two groups under study. Men in Group 1 demonstrated an elevated cardiac output response during orthostatic changes, while maintaining consistent vascular resistance values. This was accompanied by a shift towards sympathetic autonomic activity and an increase in the very low-frequency component of heart rate variability. In Group 2, individuals with sympathetic insufficiency and increased vascular resistance during the orthostatic test showed a 35% increase in the low-frequency component of the cardiac rhythm reflecting the importance of this indicator as a stimulator of blood pressure rhythm fluctuations mediated by baroreflex mechanisms.

CONCLUSION: Our findings suggest that men lacking the *NOS3**C allele variant in their genotype demonstrate more favorable responses to the active orthostatic test. This may reflect higher level of cardiovascular functional reserves. The -786T>C (rs2070744) polymorphism of the *NOS3* gene can be considered as a marker of cardiohemodynamic status and autonomic regulations during functional exercise, such as an active orthostatic test.

Keywords: genetic polymorphism; heart rate variability; active orthostatic test; cardiohemodynamics.

To cite this article:

Bezmenova IN, Averyanova IV. Cardiohemodynamics responses and heart rate variability following an active orthostatic test among male residents of the North with different *NOS3* (rs2070744) genotypes. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2023;30(11): 833–845.

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco595855>

Received: 26.09.2023

Accepted: 26.03.2024

Published online: 12.05.2024

ВВЕДЕНИЕ

Среди всех физиологических функций оксида азота (NO), известных до сих пор, NO-зависимая регуляция сосудистого тонуса является одной из наиболее важных. В физиологических условиях образование NO регулируется посредством изменений в экспрессии или активности фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Вырабатываемый в эндотелиальных клетках сосудов NO проявляет сложную физиологическую активность, которая считается вазопротекторной, а также вносит значительный вклад в изменение регионарного кровотока в органах, например, в ответ на физическую нагрузку [1]. В сосудистой системе NO выполняет различные важные физиологические функции, такие как регуляция артериального давления (АД), местная вазомоторная активность [1]. Ген эндотелиальной NO-синтазы *NOS3* является высокополиморфным. Достаточно хорошо изучен SNP-полиморфизм -786T>C (rs2070744) в промоторной области гена, который влияет на важные функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы [2].

Активная ортостатическая проба (АОП), являясь способом воздействия на венозный возврат крови к сердцу, позволяет изучать компенсаторные гемодинамические и вегетативные сдвиги и тем самым судить о функции системы кровообращения.

Дизайн АОП, при которой обследуемый из положения лёжа перемещается в положение стоя, создаёт большую гемодинамическую нагрузку на сердечно-сосудистую систему [3]. У здоровых людей нейрогуморальные рефлекторные механизмы, в частности артериальный барорефлекс, поддерживают кровяное давление в положении стоя [4]. Гемодинамические реакции, вызванные АОП, обеспечивают простое средство оценки краткосрочной вегетативной функции сердечно-сосудистой системы. Активный ортостатический тест клинически используется для выявления неадекватной реакции симпатической нервной системы на ортостаз [5].

Считается, что спектральный анализ вариабельности сердечного ритма предоставляет важную информацию о симпатовагальных взаимодействиях и применяется для оценки вегетативной функции при проведении АОП [6]. Сердечно-сосудистые реакции во время и после нагрузочного тестирования (частота сердечных сокращений (ЧСС), АД) предсказывают сердечно-сосудистое здоровье у лиц без явных сердечных заболеваний [7]. В регуляции сердечно-сосудистой реакции во время физической нагрузки участвуют несколько физиологических путей, включая вегетативную нервную систему, и вазоактивные вещества эндотелиального происхождения, но вклад генетических вариаций этих систем в межиндивидуальные реакции во время физических упражнений не так хорошо документирован [7].

Одним из медиаторов вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы является NO, синтезируемый

eNOS. Кроме того, ранее нами выявлены различия в обеспечении вегетативной регуляции сердца в зависимости от наличия полиморфизма -786T>C (rs2070744) гена *NOS3*. Таким образом, можно было бы ожидать, что у людей с различными генотипами по локусу *NOS3* также наблюдается изменённая вегетативная регуляция и различные характеристики кардиогемодинамики при проведении АОП.

Цель исследования. Изучение влияния генетического полиморфизма -786T>C (rs2070744) гена *NOS3* на основные показатели системной гемодинамики и вариабельности ритма сердца при выполнении АОП у мужчин-северян.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одноцентровое выборочное наблюдательное поперечное исследование.

Критерии соответствия

В исследование отбирали мужчин-европеоидов, являющихся постоянными жителями Магаданской области. Принадлежность к данному этносу оценивали на основе самоидентификации. В силу того, что геногеографические паттерны полиморфизмов зависят от этнической принадлежности, включение в выборку преимущественно европеоидов было необходимым условием для проведения исследования. Выборку формировали сплошным методом из числа жителей-северян, удовлетворяющих критериям включения.

Критерии включения: 1) мужской пол; 2) условно здоровые, относящиеся к 1–2-й группе здоровья; 3) неродственные мужчины, проживающие или рождённые на территории Магаданской области; 4) добровольное подписание формы информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: 1) наличие подтверждённых хронических или инфекционных заболеваний; 2) наличие жалоб на состояние здоровья в период исследования.

Описание медицинского вмешательства

В рамках исследования участникам измеряли основные характеристики состояния сердечно-сосудистой системы: систолическое (САД, мм рт.ст.) и диастолическое (ДАД, мм рт.ст.) АД, а также частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин) автоматическим тонометром *Nessei DS-1862* (Япония). Полученные показатели использовали для расчёта индексов функционального состояния сердечно-сосудистой системы: общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС, $\text{дин}^2 \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$) по формуле Пуайзеля; ударный объём кровообращения (УОК, мл, по Старру), минутный объём кровообращения (МОК, л/мин) [8].

Анализ основных показателей вариабельности сердечного ритма (BCP) проводили на основе методических рекомендаций группы Российских и иностранных экспертов с использованием прибора «Варикард» с дальнейшим анализом BCP на основе программного обеспечения VARICARD-KARDi.

Для оценки кардиогемодинамического ответа на функциональную нагрузку использовали АОП. Во время выполнения АОП испытуемый не менее 5 мин лежал на твёрдой кушетке (фон), затем по команде быстро встал. Во время фона и ортостаза проводили запись кардиоритма не менее 5 мин. При анализе показателей BCP значения R–R интервалов за первую минуту (переходный процесс) исключали. Показатели АД и расчётные гемодинамические индексы регистрировали и в положении лёжа (фон), и после выполнения АОП (на первой минуте).

Для проведения SNP-генотипирования у добровольцев брали кровь из локтевой вены в пробирки с консервантом (ЭДТА) в лаборатории ООО «Юнилаб-Хабаровск». Экстракцию геномной ДНК осуществляли с применением фенол-хлороформа. Для определения концентрации выделенной ДНК в образцах использовали спектрофотометр NanoDrop 2000c (Thermo Scientific, USA). Последующее генотипирование -786T>C (rs2070744) полиморфизма гена *NOS3* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени осуществляли на базе лаборатории молекулярной генетики человека кафедры медико-биологических дисциплин НИУ БелГУ (руководитель — проф., д-р мед. наук М.И. Чурносков) с использованием набора реагентов «SNP-Скрин» («Синтол», Россия).

Условия проведения и основные конечные точки исследования

Исследования проведены в осенне-зимний период 2022 г. В силу того, что на показатели BCP оказывает влияние множество различных факторов (режим двигательной активности, пол, возраст, приём лекарственных средств, сопутствующие заболевания и пр.), особое и тщательное внимание было уделено формированию репрезентативных выборок. Обследование добровольцев проводили в первой половине дня в помещении с комфортной температурой 19–21 °C; все лица, входящие в выборку, были постоянными жителями области и характеризовались сопоставимыми условиями жизни, в том числе одинаковым режимом двигательной активности. У всех обследуемых взяли письменное информированное согласие до включения в исследование, а также провели анкетирование, направленное на установление семейного анамнеза. Обследуемые, принимавшие лекарства, которые могут изменять ЧСС, употреблявшие никотин, алкоголь или любые другие запрещённые вещества, имеющие в анамнезе диабет, гипертонию, заболевания щитовидной железы, любые сердечные расстройства, а также заболевания, потенциально связанные с вегетативными расстройствами, были исключены из исследования.

В работе анализировали следующие показатели BCP: ЧСС (уд./мин); мода (Мо, мс) — наиболее часто встречающееся значение R–R интервала; вариабельность кардиоритма — разность между его максимальным и минимальным значениям (MxDMn, мс); число пар кардиоинтервалов с разницей более 50 мс в процентах к общему числу кардиоинтервалов (pNN50, мс); квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов (RMSSD, мс); стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов (SDNN, мс); амплитуда моды при ширине класса 50 мс (АМо 50%, мс); индекс напряжения регуляторных систем (SI, усл. ед.); мощность спектра высокочастотного компонента BCP в диапазоне 0,4–0,15 Гц (HF, мс²); мощность спектра низкочастотного компонента BCP в диапазоне 0,15–0,04 Гц (LF, мс²); мощность спектра очень низкочастотного компонента BCP в диапазоне 0,04–0,015 Гц (VLF, мс²); TP (мс²) — суммарная мощность спектра временных значений R–R интервалов сердечного ритма без ультранизкочастотных составляющих, определяемая как сумма HF (мс²), LF (мс²) и VLF (мс²).

Способы представления и обработки данных

Результаты подвергли статистической обработке с применением пакета прикладных программ «Statistica 7.0» (StatSoft, США). Проверку на нормальность распределения измеренных переменных осуществляли на основе теста Шапиро–Уилка. Результаты непараметрических методов обработки представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона [Q₁ 25%; Q₃ 75%], а параметрических — как среднее значение и его ошибка (M±m). В случае сравнения связанных выборок статистическую значимость различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых выборок с нормальным распределением и непараметрического критерия Уилкоксона для выборок с распределением, отличающимся от нормального. При сравнении несвязанных выборок статистическую значимость различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок с параметрическим распределением и непараметрического критерия Манна–Уитни для выборок с распределением, отличающимся от нормального. При этом критический уровень статистической значимости (p) принимали равным 0,05; 0,01; 0,001. Частоты генотипов и аллелей рассчитывали с использованием онлайн-калькулятора равновесия Харди–Вайнберга, представленного на сайте medstatistic.ru. Частоты генотипов сравнивали с применением критерия Пирсона χ^2 (при p > 0,05 равновесие выполняется).

Соблюдение норм этики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Научно-исследовательского центра «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук (закключение № 002/021 от 26.11.2021 г.). В соответствии с законом персональные данные были деперсонализованы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Выборка участников состояла из 83 мужчин-европеоидов 21–47 лет (средний возраст — 33,5±1,5 года).

Основные результаты исследования

На основании молекулярно-генетического тестирования локуса -786T>C (rs2070744) *NOS3* популяции мужчин-северян установлено следующее распределение генотипов: -786TT — 40,78%, -786TC — 46,16% и -786CC — 13,06%. Данное распределение соответствует закону равновесия Харди–Вайнберга ($\chi^2=0,01$; $p=0,94$). В генофонде популяции жителей-северян в результате генотипирования были выявлены два аллельных варианта гена *NOS3* (rs2070744): *NOS3**T и *NOS3**C. Аллельный вариант *NOS3**C являлся минорным и встречался с частотой 36,14%, как и гомозиготный генотип CC. Частота встречаемости аллельного варианта *NOS3**T преобладала и составила 63,86%.

Для последующего анализа исследуемую когорту разделили на 2 группы в соответствии с наличием в генотипе аллельного варианта *NOS3**C: 1-я группа – гомозиготы TT ($n=34$), 2-я группа – носители аллельного варианта *NOS3**C с генетически обусловленной сниженной продукцией NO эндотелием сосудов — генотипы TC+CC ($n=49$).

В табл. 1 представлены основные показатели сердечно-сосудистой системы в состоянии покоя

и при проведении АОП у мужчин-северян в группах исследования.

Следует отметить, что обследуемая выборка жителей-северян характеризуется более высокими показателями ОПСС, находящимися на верхней границе нормы как в состоянии покоя, так и после проведения функционального теста вне зависимости от генотипа, что, по мнению авторов, может являться региональной особенностью данного показателя. Кроме того, исследуемые группы значимо различаются практически по всем проанализированным показателям (за исключением ЧСС), причем во 2-й группе (гомозиготные и гетерозиготные носители аллеля *NOS3**C) значимо более высокие значения САД, ДАД, ОПСС с одновременно более низкими показателями УОК и МОК как в состоянии покоя, так и после АОП.

В табл. 2 приведены основные статистические и спектрально-волновые характеристики показателей ВСР в состоянии покоя и при выполнении АОП в группах исследования.

Полученные данные свидетельствуют о значимом межгрупповом различии двух обследованных групп мужчин-северян по всем показателям ВСР как в состоянии покоя, так и после активного ортостаза. При этом фоновые значения ВСР у мужчин 1-й группы (гомозиготы TT) свидетельствуют о большей парасимпатической активности вегетативной нервной системы (более высокие показатели мощности спектра TP, которые обеспечиваются более высоким уровнем всех компонентов спектра HF на фоне более высоких величин MxDMn, RMSSD, SDNN

Таблица 1. Показатели кардиогемодинамики в состоянии покоя и при выполнении активной ортостатической пробы у мужчин-северян в группах исследования, М±m

Table 1. Indicators of cardiohemodynamics at rest and during an active orthostatic test in male residents of the North across the studied groups, M±m

Анализируемые показатели Indicators	Группа 1 (ТТ) Group 1 (TT)	Группа 2 (ТС+СС) Group 2 (TC+CC)	<i>p</i>
Фон Baseline			
САД, мм рт. ст. SBP, mm Hg	119,2±1,0	121,8±0,9	0,043
ДАД, мм рт. ст. DBP, mm Hg	67,7±0,7	73,6±0,9	<0,001
ЧСС, уд./мин HR, bpm	60,1±0,9	62,6±1,1	0,071
УОК, мл SV, ml	67,3±1,1	60,6±1,5	0,006
МОК, л/мин CO, l/min	4071,9±96,4	3826,7±100,5	0,038
ОПСС, дин ² ×с×см ⁻⁵ TPR, din ² ×с×см ⁻⁵	1870,2±55,6	2157,6±57,5	0,007
Активная ортостатическая проба Active Orthostatic Test			
САД, мм рт. ст. SBP, mm Hg	125,5±1,6	130,4±1,4	0,028
ДАД, мм рт. ст. DBP, mm Hg	76,8±0,7	84,4±0,9	<0,001
ЧСС, уд./мин HR, bpm	72,0±1,2	73,7±1,3	0,350
УОК, мл SV, ml	61,6±1,1	53,6±1,4	<0,001
МОК, л/мин CO, l/min	4411,2±129,4	4005,0±142,8	0,033
ОПСС, дин ² ×с×см ⁻⁵ TPR, din ² ×с×см ⁻⁵	1928,1±68,4	2317,4±74,9	0,008

Таблица 2. Основные показатели вариабельности сердечного ритма в состоянии покоя и при выполнении активной ортостатической пробы у мужчин-северян в группах исследования, Ме [Q₁25%; Q₃75%]

Table 2. Main indicators of heart rate variability at rest and during an active orthostatic test (AOT) in male residents of the North across the studied groups, Me [Q₁25%; Q₃75%]

Анализируемые показатели Indicators	Группа 1 (ТТ) Group 1 (ТТ)	Группа 2 (ТС+СС) Group 2 (ТС+СС)	<i>p</i>
Фон Baseline			
MxDMn, мс MxDMn, ms	341,6 [236,0; 485,0]	273,0 [206,3; 346,0]	<0,001
RMSSD, мс RMSSD, ms	59,5 [32,9; 82,8]	46,2 [26,8; 60,0]	0,009
pNN50, % pNN50, %	29,8 [10,7; 51,3]	21,6 [4,0; 35,5]	0,006
SDNN, мс SDNN, ms	65,6 [45,4; 93,4]	47,9 [37,7; 63,5]	<0,001
Mo, мс Mo, ms	998,0 [916,0; 1091,0]	953,0 [834,0; 1070,8]	0,037
AMo 50%, мс AMo50, ms	37,1 [26,3; 47,8]	45,0 [35,2; 61,0]	<0,001
SI, усл. ед. SI, units	61,5 [27,0; 107,1]	124,0 [52,7; 162,7]	<0,001
TP, мс ² TP, ms ²	3602,8 [1395,5; 5727,7]	2249,4 [1018,3; 3109,3]	<0,001
HF, мс ² HF, ms ²	1317,0 [371,4; 2031,7]	1030,2 [489,2; 1458,2]	0,045
LF, мс ² LF, ms ²	1576,9 [649,7; 1955,6]	782,4 [352,8; 944,5]	<0,001
VLF, мс ² VLF, ms ²	784,2 [385,6; 928,1]	455,5 [212,8; 611,7]	<0,001
Активная ортостатическая проба Active Orthostatic Test			
MxDMn, мс MxDMn, ms	287,1 [230,0; 348,0]	247,8 [203,3; 279,5]	0,008
RMSSD, мс RMSSD, ms	30,7 [20,7; 37,7]	26,1 [17,9; 30,1]	0,044
pNN50, % pNN50, %	9,4 [2,2; 13,9]	6,4 [0,9; 7,2]	0,028
SDNN, мс SDNN, ms	57,4 [45,3; 69,3]	47,8 [37,7; 58,3]	0,000
Mo, мс Mo, ms	788,8 [712,0; 874,0]	777,7 [702,5; 841,3]	0,681
AMo 50%, мс AMo50, ms	43,4 [29,2; 45,6]	50,7 [35,8; 64,9]	0,033
SI, усл. ед. SI, units	161,1 [65,5; 196,5]	173,4 [98,7; 220,2]	0,702
TP, мс ² TP, ms ²	2962,3 [1557,1; 3730,1]	1937,6 [834,1; 2646,6]	0,000
HF, мс ² HF, ms ²	433,2 [158,5; 697,4]	304,8 [92,4; 339,2]	0,045
LF, мс ² LF, ms ²	1568,9 [756,6; 1945,6]	1057,5 [393,0; 1358,1]	0,000
VLF, мс ² VLF, ms ²	960,2 [357,3; 1106,8]	517,3 [265,9; 769,5]	0,000

и, напротив, более низкими показателями SI и AMo; все различия значимые).

Уровень значимости различий основных показателей кардиогемодинамики фон-АОП у мужчин-северян в выделенных группах представлен в табл. 3.

Полученные данные позволяют выделить особенности перестроек анализируемых показателей в зависимости от генотипа обследуемых лиц. Во-первых, в двух группах в ответ на ортостатические воздействия проявляются гипертензивные реакции, характеризующиеся значимым увеличением САД на 6% в 1-й группе (ТТ) и 7% — во 2-й (ТС+СС), ДАД на 13% — в 1-й группе (гомозиготы ТТ) и 15% — во 2-й (генотипы ТС+СС) и ЧСС на 20% в 1-й группе (гомозиготы ТТ) и 17% — во 2-й (генотипы ТС+СС). Во-вторых, важно отметить принципиально различный

характер ответных реакций системной гемодинамики у представителей различных обследованных групп в условиях ортостаза. Так, в ответ на АОП в 1-й группе (гомозиготы ТТ) значимо возростал показатель МОК — на 8% на фоне отсутствия статистически значимой динамики параметров ОПСС, тогда как у носителей аллеля NOS3*С (2-я группа) наблюдалось значимое увеличение ОПСС (на 7%) при неизменной величине МОК.

Анализ показателей ВСП позволил установить, что в процессе АОП активность парасимпатического звена вегетативной нервной системы уменьшается у представителей двух групп, что проявляется статистически значимым снижением MxDMn (на 16% у ТТ и 9% у ТС+СС), RMSSD (на 48% у ТТ и 42% у ТС+СС), SDNN (на 13% только в группе ТТ), Mo (на 21% у ТТ и 18% у ТС+СС).

Таблица 3. Уровень значимости различий (p) основных показателей кардиогемодинамики в состоянии покоя и при активной ортостатической пробе у мужчин-северян в группах исследования

Table 3. Level of significance (p) of the differences and the degree of reactivity of main cardiohemodynamic indicators at baseline-AOT in male residents of the North across the studied groups

Анализируемые показатели Indicators	Группа 1 (ТТ) Group 1 (ТТ)	Группа 2 (ТС+СС) Group 2 (ТС+СС)
САД, мм рт. ст. SBP, mm Hg	0,003	0,002
ДАД, мм рт. ст. DBP, mm Hg	<0,001	<0,001
ЧСС, уд./мин HR, bpm	<0,001	<0,001
УО, мл SV, ml	<0,001	<0,001
МОК, л/мин CO, l/min	0,037	0,231
ОПСС, $\text{дин}^2 \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ TPR, $\text{дин}^2 \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$	0,650	0,044
МхДМп, мс МхДМп, ms	0,005	0,028
RMSSD, мс RMSSD, ms	<0,001	<0,001
pNN50, % pNN50, %	<0,001	0,004
SDNN, мс SDNN, ms	0,003	0,231
Мо, мс Мо, ms	<0,001	<0,001
АМо50, мс АМо50, ms	0,140	0,230
SI, усл. ед. SI, units	0,004	0,002
TP, мс^2 TP, ms^2	0,038	0,162
HF, мс^2 HF, ms^2	<0,001	<0,001
LF, мс^2 LF, ms^2	1,000	0,002
VLF, мс^2 VLF, ms^2	0,033	0,271

Анализ вариабельности уровня TP показал, что его снижение на 18% в ответ на активный ортостаз наблюдается только в 1-й группе (гомозиготы ТТ), что обусловлено разнонаправленной динамикой компонентов спектра: на фоне снижения HF на 67% наблюдается значимое возрастание VLF-составляющей спектра на 22%. Тогда как во 2-й группе (генотипы ТС+СС) выявлено уменьшение мощности дыхательных высокочастотных волн (HF) на 70% с одновременным увеличением низкочастотной составляющей кардиоритма (LF) на 35%.

Необходимо указать на различную степень реактивности показателя SI в ответ на тестирующую нагрузку у представителей двух групп, величина которой составила 162% в 1-й группе (гомозиготы ТТ), тогда как во 2-й группе (генотипы ТС+СС) лишь 40%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вегетативная нервная система играет ключевую роль в гомеостазе АД. Как сердечная, так и сосудистая

вегетативные регуляции имеют важное значение для поддержания АД, следовательно, было бы физиологически значимым измерять сердечные и сосудистые вегетативные реакции отдельно и одновременно во время функционального теста в виде АОП [4]. Нарушение компенсаторных механизмов регуляции АД при изменении положения тела является фенотипом вариабельности АД и возникающим фактором риска сердечно-сосудистых исходов [9]. Показано, что при высоких резервах организма изменение ЧСС является ведущим механизмом в обеспечении адекватного уровня функционирования системы кровообращения, в меньшей мере изменяется АД [10]. Следует отметить, что ортостатическое повышение САД ≥ 20 мм рт.ст., расцениваемое в данный момент как повышенная ортостатическая прессорная реакция, а также ортостатическая гипертензия, определяемая как повышенная реакция ортостатического давления, связанная с САД не менее 140 мм рт.ст. в положении стоя [4], не была характерна для представителей двух анализируемых групп. При этом прессорная реакция по САД отмечена у 14% обследуемых гомозигот с генотипом ТТ и у 18% обследуемых во 2-й группе (генотипы ТС+СС), что значительно превышает аналогичную величину в исследованиях других авторов — 0,6–1,2% [11], 0,74% [4], а ортостатическая гипертензия фиксировалась у 15% и 16% в 1-й и 2-й группах соответственно.

В последние годы ведутся активные дискуссии по поводу механизмов и особенностей формирования ответных реакций на АОП. Так, в исследованиях R.V. Torres и соавт. [12] показано, что повышенная реакция АД при активном ортостазе имеет клиническое значение, поскольку может быть связана с субклиническими цереброваскулярными заболеваниями и заболеваниями периферических артерий, а также со скрытой гипертензией и будущим развитием артериальной гипертензии [13]. В литературных источниках неоднозначно трактуется прогностическая значимость изменения АД в ответ на изменение положения тела. Некоторые исследователи установили, что неблагоприятные последствия для здоровья наиболее выражены у лиц, у которых АД снижается при АОП, результаты других же исследований свидетельствуют о том, что риск наиболее высок у лиц, у которых АД, напротив, повышается в ответ на перемещение положения тела при АОП [4, 13, 14], кроме того, имеются сведения, что у здоровых людей в ответ на ортостаз преобладает именно гипертонический тип реакции [15].

Следует отметить, что в наших исследованиях ортостатическая реакция САД на активный ортостаз, определяемая как разница между средним значением показателей САД в вертикальном положении и средним значением САД в положении лёжа, в 1-й группе (гомозиготы ТТ) составила 6,7 мм рт.ст, а во 2-й группе (генотипы ТС+СС) — 8,6 мм рт.ст. Как известно, увеличение АД более чем на 5 мм рт. ст. при изменении положения тела является повышенным риском развития гипертонии

в течение 8 лет, что характерно для обследуемых двух анализируемых групп. Согласно P. Palatini и соавт. [11], реакция ДАД не имеет достаточной прогностической ценности, однако отчетливое повышение ДАД примерно на 10 мм рт.ст. при АОП считается нормальной реакцией [16, 17], что в полной мере соответствует результатам наших исследований, полученных для представителей двух групп.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у носителей аллельного варианта *NOS3*С* (2-я группа) как в состоянии покоя, так и при АОП отмечены значимо более высокие показатели ОПСС с наличием значимой постуральной динамики данного показателя, отсутствующие в 1-й группе (гомозиготы ТТ). Важно отметить, что недостаточное увеличение периферического сопротивления в ответ на ортостатический стресс в 1-й группе (гомозиготы ТТ) не приводит к венозному депонированию в нижних конечностях, что свидетельствует об отсутствии снижения венозного возврата к сердцу (МОК), и, по-видимому, компенсируется за счёт возрастания ЧСС (на 20%) и не столь значительным снижением УОК (на 8%). Совершенно иной механизм ответных реакций на предъявление ортостатической нагрузки наблюдался в группе носителей аллельного варианта *NOS3*С* (2-я группа). В данном случае отмечено значительное снижение УОК на 12%, при этом возрастание ЧСС на 1%, видимо, не компенсирует оптимальный уровень МОК, что наблюдается на фоне вазоконстрикторной реакции сосудистого сопротивления в виде увеличения ОПСС на 7%.

Изменение ЧСС после АОП незначительно и, по мнению ряда авторов [18, 19], действует только дополнительно для поддержания оптимального уровня АД. В наших исследованиях степень возрастания данного показателя составила 20% в 1-й группе и 17% во 2-й.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о влиянии аллельного варианта *NOS3*С* на позиционные изменения в перестройках показателей системной гемодинамики и вегетативного ответа в выборке мужчин-северян. В 1-й группе (гомозиготы ТТ) в ответ на АОП отмечалась умеренная гипертензивная реакция со стороны АД на фоне большего возрастания ЧСС, что обусловило, в свою очередь, увеличение МОК. Совершенно иная — парадоксальная — реакция в ответ на активный ортостаз наблюдалась в группе носителей аллельного варианта *NOS3*С* (2-я группа), проявляющаяся вазоконстрикцией с одновременной умеренной гипертензивной перестройкой АД. Проведённые исследования позволили установить, что присутствие аллельного варианта *NOS3*С* оказывает влияние на формирование периферической вазоконстрикции в ответ на активный ортостаз.

В целом, АОП клинически используется для выявления неадекватной реакции симпатической нервной системы на ортостаз [5]. При перемещении положения тела первоначальное падение АД инициирует компенсаторный вегетативный ответ, направленный на быстрое

восстановление АД в ответ на изменение активности барорецепторов, который может быть связан с увеличением симпатической и снижением парасимпатической активности [9]. При этом во время пробы наблюдается торможение вагусной активности и умеренно активируется симпатическое звено вегетативной регуляции, что направлено на предупреждение возможности развития негативных процессов в гемодинамике и снижение вероятности возникновения ортостатического коллапса. Необходимо подчеркнуть, что достаточное снижение парасимпатического звена вегетативной регуляции в ответ на вертикализацию положения тела является необходимой составляющей, направленной на обеспечение относительного увеличения симпатической активации, так как при АОП афферентация от барорецепторных зон магистральных артерий уменьшается, снижается их ингибирующее влияние на вазомоторный центр ствола мозга, что приводит к увеличению симпатической активности и снижению эфферентного тонуса блуждающих нервов, при этом основной функцией симпатической нервной системы остаётся поддержание адекватного кровообращения [20].

Симпатическая активация, повышение САД в сочетании с парасимпатическим снижением (снижение ВСР) интерпретируется как режим взаимной активации и рассматривается как мобилизация ресурсов при тестирующем воздействии на организм [21].

В наших исследованиях отмечается различная степень перестроек как парасимпатической, так и симпатической активности у мужчин в двух исследуемых группах. Независимо от носительства полиморфизма -786T>C гена *NOS3*, следует отметить практически схожий паттерн реагирования частотных характеристик ВСР у обследуемых двух групп, проявляющийся значимым снижением *MxDMn*, *RMSSD*, *pNN50* и *Mo*, а также спектральных показателей в виде уменьшения HF-составляющей общей вариабельности, наблюдаемой на фоне различной степени увеличения показателя SI, отражающего симпатический вегетативный сдвиг, который в большей степени характерен для обследуемых 1-й группы (гомозиготы ТТ). В целом уменьшение парасимпатической активности во время активного ортостаза у обследуемых мужчин с учётом основных положений теории акцентированного антагонизма [22] направлено на обеспечение адекватной симпатической активации для поддержания оптимального уровня кровообращения. В наших исследованиях в большей степени это характерно для обследуемых 1-й группы (гомозиготы ТТ), тогда как в выборке носителей полиморфизма *NOS3*С* (2-я группа) некоторая симпатическая недостаточность при предъявлении ортостатической нагрузки обусловила незначительное компенсаторное возрастание ЧСС для увеличения МОК.

Одним из медиаторов вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы является NO, синтезируемый в эндотелии сосудов. Это происходит потому, что NO действует не только аутокринно в эндотелии,

но и паракринно, поскольку он диффундирует из эндотелия в близлежащие ткани, модулируя, например, периферические вегетативные рецепторы и центральные вегетативные нейроны. Кроме того, ген *NOS3* конститутивно экспрессируется в синусовом узле и кардиомиоцитах, где способствует автономной регуляции сердца. Следовательно, NO действует как симпатолитический агент, уменьшая центральный симпатический отток и ослабляя сердечный ответ на симпатическую стимуляцию, а также увеличивая активность центральных нейронов блуждающего нерва и усиливая сердечный ответ на стимуляцию блуждающего нерва [23].

Следует указать на значимо более высокие величины VLF-волн в спектре ВСР как в положении лёжа, так и на пике проведения АОП с наличием значимой динамики (на 22%) лишь в 1-й группе (гомозиготы ТТ), что даёт основание предположить о биомаркерной роли данного показателя эндотелиальной функции продукции окиси азота. Тогда как во 2-й группе (носители аллельного варианта *NOS3*С*) выявлено увеличение низкочастотной составляющей кардиоритма (LF) на 35%. Показано, что волны LF в спектре ВСР в настоящее время рассматриваются в виде активатора колебаний ритма АД, реализуемого через барорефлекторные механизмы, которые возникают вследствие генерализованных всплесков симпатической вазомоторной активности подкоркового сосудистого центра [24], что в полной мере согласуется с вазоконстрикторной реакцией в виде возрастания ОПСС у обследуемых 2-й группы. При этом следует отметить, что увеличение низкочастотной составляющей общей ВСР некоторыми авторами рассматривается как парадоксальная реакция регуляторных систем на АОП и свидетельствует о сниженных резервах организма, а также вегетативной недостаточности [25].

Известно, что активность NO и его уровень в плазме крови генетически детерминированы. Установлено, что носители хотя бы одного аллеля *NOS3*С* (rs2070744) имеют меньшее количество мРНК и сниженный уровень NO в крови по сравнению с носителями предкового аллеля *NOS3*Т* (rs2070744) [26]. Из литературных данных известно, что продукция вазоактивных эндотелиальных факторов играет важнейшую роль в механизмах формирования тонуса периферических сосудов. Ключевую роль в системе локальных вазодилататоров/вазоконстрикторов играет соотношение NO и эндотелина-1. Снижение продукции NO приводит к изменению реологических свойств крови, нарушению NO-зависимого расслабления артерий, провоцируя тем самым формирование периферической вазоконстрикции [27]. Острая физическая нагрузка повышает активность эндотелиальной синтазы NO и его выработку, способствуя расширению сосудов скелетных мышц во время физической нагрузки [28].

Изучение взаимосвязи полиморфизма -786Т>С гена *NOS3*, особенностей гемодинамики и уровня производных NO в крови при действии аэробной нагрузки

показало, что у гомозигот ТТ наблюдается более высокий уровень NO в плазме крови в сравнении с лицами, имеющими генотип СС и гетерозиготами ТС [29]. Функциональные тесты увеличивают выработку, высвобождение и биодоступность NO, способствуя сохранению или снижению периферического сосудистого сопротивления, которое происходит во время и после физической нагрузки [30].

Анализ литературных данных позволяет сделать вывод о том, что механизм вазодилатации, опосредованной симпатoadреналовой системой, может быть частично обусловлен активацией продукции эндотелиальных сосудорасширяющих факторов, прежде всего NO. Данный эффект может реализовываться через различные подтипы адренорецепторов: α -2, β -1, β -2 и β -3 [31].

Результаты нашей работы в полной мере согласуются с представлениями о NO как о второй после барорефлексов системе регуляторных механизмов [32], направленных на поддержание оптимального уровня АД путём воздействия на систему сосудистого сопротивления, при этом NO-зависимая регуляция артериального тонуса за счёт препятствия вазоконстрикции играет важную роль при проведении АОП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В выборке мужчин-северян мы исследовали взаимосвязь полиморфизма -786Т>С (rs2070744) гена *NOS3* и постурального изменения АД, показателей гемодинамики, вариабельности сердечного ритма. Установлено, что паттерн перестроек показателей гемодинамики и вариабельности сердечного ритма в ответ на активный ортостаз ассоциирован с носительством полиморфизма -786Т>С (rs2070744) гена *NOS3*. Наше исследование продемонстрировало, что вертикализация тела из положения лёжа вызвала значимое возрастание средних величин САД, ДАД, ЧСС на фоне снижения УОК в двух группах обследуемых мужчин, при этом значимые различия при дифференцировании выборки по генотипу позволили установить принципиальные отличия в постуральных перестройках, которые проявлялись увеличением МОК у мужчин 1-й группы (гомозиготы ТТ), а во 2-й группе (генотипы ТС+СС) значимым возрастанием ОПСС. Также необходимо отметить, что носители аллеля *NOS3*С* (2-я группа) имели более выраженную степень реактивности САД, ДАД на фоне меньшего возрастания ЧСС, чем мужчины 1-й группы (гомозиготы ТТ), у которых более высокая степень увеличения ЧСС была направлена на более значимое увеличение МОК. Также полученные результаты свидетельствуют об отсутствии ортостатической прессорной реакции (ортостатической гипертензии) у обследуемых двух групп на фоне выявления ортостатической дисрегуляции АД, проявляющейся в возрастании САД на 6,7 мм рт. ст. в 1-й группе (гомозиготы ТТ) и на 8,6 мм рт. ст. — во 2-й (генотипы ТС+СС).

В целом у всех обследуемых мужчин 1-й группы (генотип ТТ) в момент проведения активного ортостаза выявлено достаточное снижение холинергической HF-составляющей сердечного ритма, позволяющее усилить активность симпатической системы, но при этом во 2-й группе (генотипы ТС+СС) на фоне аналогичного снижения парасимпатической активации симпатическая активность была выражена в меньшей степени (увеличение SI на 40% во 2-й группе против 162% в 1-й), что свидетельствует о симпатической недостаточности при предъявлении ортостатической нагрузки, что, в свою очередь, обуславливает незначительное компенсаторное возрастание ЧСС для увеличения МОК.

При этом в ответ на АОП снижение на 18% TP было характерно лишь для мужчин 1-й группы (гомозиготы ТТ), что обусловлено разнонаправленной динамикой компонентов спектра, где на фоне снижения HF на 67% отмечено значимое возрастание VLF-составляющей спектра на 22%, что подтверждает наше предположение о неинвазивной биомаркерной функции данного показателя эндотелиальной функции продукции NO. Тогда как во 2-й группе на фоне уменьшения мощности дыхательных высокочастотных волн (HF) зафиксировано увеличение низкочастотной составляющей кардиоритма (LF) на 35%, что на фоне возрастания ОПСС в ответ на ортостатическое тестирование подтверждает роль данного показателя как активатора колебаний ритма АД, реализуемого через барорефлекторные механизмы.

Таким образом, полученные результаты выявили влияние экспрессии гена *NOS3* на показатели кардиогемодинамики. Кроме того, SNP-генотипирование полиморфизма -786T>C (rs2070744) гена *NOS3* является достаточно информативным, а носительство данного полиморфизма можно рассматривать в качестве типизационного маркера при оценке состояния кардиогемодинамики и вегетативных перестроек при проведении функциональных тестов, в частности АОП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Suvorava T., Metry S., Pick S., Kojda G. Alterations in endothelial nitric oxide synthase activity and their relevance to blood pressure // *Biochemical Pharmacology*. 2022. Vol. 205. P. 115256. doi: 10.1016/j.bcp.2022.115256
2. Бебякова Н.А., Феликсова О.М., Хромова А.В., Шабалина И.А. Роль полиморфизма -786T>C гена эндотелиальной NO-синтазы в формировании факторов риска развития артериальной гипертензии // *Экология человека*. 2018. Т. 25, № 4. С. 36–42. EDN: YXBKNE doi: 10.33396/1728-0869-2018-4-36-42
3. Johansson M., Fedorowski A., Jordan J., et al. Orthostatic blood pressure adaptations, aortic stiffness, and central hemodynamics in the general population: insights from the Malmö Offspring Study (MOS) // *Clinical Autonomic Research*. 2023. Vol. 33, N 1. P. 29–40. doi: 10.1007/s10286-022-00911-z
4. Jordan J., Biaggioni I., Kotsis V., et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypertension endorsed by the Ameri-

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. И.В. Аверьянова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; И.Н. Безменова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Научное исследование проведено при поддержке Российского научного фонда (грант РНФ № 23-15-20001).

Информированное согласие на участие в исследовании. Все участники до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия, утверждённую в составе протокола исследования этическим комитетом.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution: I.V. Averyanova — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; I.N. Bezmenova — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Funding source. This work was supported by the Russian Research Foundation (grant № 23-15-20001).

Patients' consent. Written consent was obtained from all the study participants before the study screening in according to the study protocol approved by the local ethic committee.

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

can Autonomic Society and the Japanese Society of Hypertension // *Hypertension Research*. 2023. Vol. 46, N 2. P. 291–294. doi: 10.1038/s41440-022-01074-0

5. Okamura S., Sairaku A., Tokuyama T., et al. Peripheral arterial tone during active standing // *Pflugers Archiv*. 2021. Vol. 473, N 12. P. 1939–1946. doi: 10.1007/s00424-021-02632-0
6. Kouakam C., Lacroix D., Zghal N., et al. Inadequate sympathovagal balance in response to orthostatism in patients with unexplained syncope and a positive head up tilt test // *Heart (British Cardiac Society)*. 1999. Vol. 82, N 3. P. 312–318. doi: 10.1136/hrt.82.3.312
7. Nunes R.A., Barroso L.P., Pereira Ada C., et al. Gender-related associations of genetic polymorphisms of α -adrenergic receptors, endothelial nitric oxide synthase and bradykinin B2 receptor with treadmill exercise test responses // *Open Heart*. 2014. Vol. 1, N 1. P. e000132. doi: 10.1136/openhrt-2014-000132

8. Гуминский А.А., Леонтьева Н.Н., Маринова К.В. Руководство к лабораторным занятиям по общей и возрастной физиологии. М.: Просвещение, 1990. 239 с.
9. Cooper L.L., Rong J., Maillard P., et al. Relations of postural change in blood pressure with hypertension-mediated organ damage in middle-aged adults of the Framingham heart study: A cross-sectional study // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022. Vol. 9. P. 1013876. doi: 10.3389/fcvm.2022.1013876
10. Воронов Н.А. Ортостатическое тестирование в оценке функциональной готовности юных волейболисток // *Вестник Томского государственного педагогического университета*. 2009. № 8. С. 87–90. EDN JUZGUA.
11. Palatini P., Mos L., Rattazzi M., et al. Exaggerated blood pressure response to standing in young-to-middle-age subjects: prevalence and factors involved // *Clinical Autonomic Research*. 2023. Vol. 33, N 4. P. 391–399. doi: 10.1007/s10286-023-00942-0
12. Torres R.V., Elias M.F., Crichton G.E., et al. Systolic orthostatic hypotension is related to lowered cognitive function: findings from the Maine-Syracuse longitudinal study // *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2017. Vol. 19, N 12. P. 1357–1365. doi: 10.1111/jch.13095
13. Palatini P., Mos L., Saladini F., Rattazzi M. Blood pressure hyperreactivity to standing: a predictor of adverse outcome in young hypertensive patients // *Hypertension*. 2022. Vol. 79, N 5. P. 984–992. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18579
14. Thomas R.J., Liu K., Jacobs D.R., et al. Positional change in blood pressure and 8-year risk of hypertension: the CARDIA Study // *Mayo Clinic Proceedings*. 2003. Vol. 78, N 8. P. 951–958. doi: 10.4065/78.8.951
15. Goldstein D., Eldadah B., Holmes C., et al. Neurocirculatory abnormalities in chronic orthostatic intolerance // *Circulation*. 2005. Vol. 111, N 7. P. 839–845. doi: 10.1161/01.CIR.0000155613.20376.CA
16. Smith J.J., Porth C.M., Erickson M. Hemodynamic response to the upright posture // *Journal of Clinical Pharmacology*. 1994. Vol. 34, N 5. P. 375–386. doi: 10.1002/j.1552-4604.1994.tb04977.x
17. Smit A.A., Halliwill J.R., Low P.A., Wieling W. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure // *The Journal of Physiology*. 1999. Vol. 519, Pt 1. P. 1–10. doi: 10.1111/j.1469-7793.1999.00010.x
18. Mar P.L., Raj S.R. Orthostatic hypotension for the cardiologist // *Current Opinion in Cardiology*. 2018. Vol. 33, N 1. P. 66–72. doi: 10.1097/HCO.0000000000000467
19. Magkas N., Tsioufis C., Thomopoulos C., et al. Orthostatic hypotension: from pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations // *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2019. Vol. 21, N 5. P. 546–554. doi: 10.1111/jch.13521
20. Мартынов И.Д. Ранняя диагностика нарушений регуляции гемодинамики в ортостазе // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2016. Т. 1, № 5. С. 30–34. EDN WXBRLF
21. Hockey G.R.J., Gaillard A.W.K., Burov O., editors. *Operator Functional State. The Assessment and Prediction of Human Performance Degradation in Complex Tasks*. Amsterdam: IOS Press; 2003.
22. Levy M.N. Neural control of cardiac function // *Baillieres Clinical Neurology*. 1997. Vol. 6, N 2. P. 227–244.
23. Silva B.M., Barbosa T.C., Neves F.J., et al. eNOS gene haplotype is indirectly associated with the recovery of cardiovascular autonomic modulation from exercise // *Autonomic Neuroscience*. 2014. Vol. 186. P. 77–84. doi: 10.1016/j.autneu.2014.09.001
24. Malpas S.C. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease // *Physiological Reviews*. 2010. Vol. 90, N 2. P. 513–557. doi: 10.1152/physrev.00007.2009
25. Шлык Н.И., Сапожникова Е.Н., Кириллова Т.Г., Жужгов А.П. Об особенностях ортостатической реакции у спортсменов с разными типами вегетативной регуляции // *Вестник Удмуртского университета. Серия: Биология. Науки о Земле*. 2012. № 1. С. 114–125. EDN PAGNPZ
26. Barbosa A.M., Silva K.S.F., Lagares M.H., et al. Atherosclerosis: analysis of the eNOS (T786C) gene polymorphism // *Genetics and Molecular Research*. 2017. Vol. 16, N 3. P. gmr16039708. doi: 10.4238/gmr16039708
27. Хромова А.В., Феликсова О.М., Куба А.А., Бебякова Н.А. Анализ влияния структурной перестройки промотора гена NOS3 на продукцию вазоактивных эндотелиальных факторов // *Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки*. 2015. № 4. С. 107–115. EDN: VNVVYJ doi: 10.17238/issn2308-3174.2015.4.107
28. Augeri A.L., Tsongalis G.J., Van Heest J.L., et al. The endothelial nitric oxide synthase -786 T>C polymorphism and the exercise-induced blood pressure and nitric oxide responses among men with elevated blood pressure // *Atherosclerosis*. 2009. Vol. 204, N 2. P. e28–e34. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.12.015
29. Zago A.S., Kokubun E., Fenty-Stewart N., et al. Efeito do exercício físico e do polimorfismo T-786C na pressão arterial e no fluxo sanguíneo de idosos [Effect of physical activity and t-786C polymorphism in blood pressure and blood flow in the elderly] // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2010. Vol. 95, N 4. P. 510–516. doi: 10.1590/s0066-782x2010005000126
30. Olson K.M., Augeri A.L., Seip R.L., et al. Correlates of endothelial function and the peak systolic blood pressure response to a graded maximal exercise test // *Atherosclerosis*. 2012. Vol. 222, N 1. P. 202–207. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.027
31. Козловский В.И. Роль эндотелия в вазодилатации, опосредованной различными подтипами адrenoцепторов // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2010. № 1. С. 32–35. EDN QAVKED
32. Stauss H.M., Persson P.B. Role of nitric oxide in buffering short-term blood pressure fluctuations // *News Physiological Sciences*. 2000. Vol. 15. P. 229–233. doi: 10.1152/physiologyonline.2000.15.5.229

REFERENCES

1. Suvorava T, Metry S, Pick S, Kojda G. Alterations in endothelial nitric oxide synthase activity and their relevance to blood pressure. *Biochemical Pharmacology*. 2022;205:115256. doi: 10.1016/j.bcp.2022.115256

2. Bebyakova NA, Feliksova OM, Khromova AV, Shabalina IA. Polymorphism -786T>C endothelial NO-synthase as a risk factor of arterial hypertension. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2018;25(4):36–42. EDN: YXBKNE
doi: 10.33396/1728-0869-2018-4-36-42
3. Johansson M, Fedorowski A, Jordan J, et al. Orthostatic blood pressure adaptations, aortic stiffness, and central hemodynamics in the general population: insights from the Malmö Offspring Study (MOS). *Clinical Autonomic Research*. 2023;33(1):29–40.
doi: 10.1007/s10286-022-00911-z
4. Jordan J, Biaggioni I, Kotsis V, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypertension endorsed by the American Autonomic Society and the Japanese Society of Hypertension. *Hypertension Research*. 2023;46(2):291–294.
doi: 10.1038/s41440-022-01074-0
5. Okamura S, Sairaku A, Tokuyama T, et al. Peripheral arterial tone during active standing. *Pflugers Archiv*. 2021;473(12):1939–1946.
doi: 10.1007/s00424-021-02632-0
6. Kouakam C, Lacroix D, Zghal N, et al. Inadequate sympathovagal balance in response to orthostatism in patients with unexplained syncope and a positive head up tilt test. *Heart (British Cardiac Society)*. 1999;82(3):312–318. doi: 10.1136/hrt.82.3.312
7. Nunes RA, Barroso LP, Pereira Ada C, et al. Gender-related associations of genetic polymorphisms of α -adrenergic receptors, endothelial nitric oxide synthase and bradykinin B2 receptor with treadmill exercise test responses. *Open Heart*. 2014;1(1):e000132.
doi: 10.1136/openhrt-2014-000132
8. Guminisky AA, Leontyeva NN, Marinova KV. Guide to laboratory classes in general and developmental physiology. Moscow: Prosveshcheniye, 1990. (In Russ). 239 pp.
9. Cooper LL, Rong J, Maillard P, et al. Relations of postural change in blood pressure with hypertension-mediated organ damage in middle-aged adults of the Framingham heart study: A cross-sectional study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:1013876. doi: 10.3389/fcvm.2022.1013876
10. Voronov NA. Ortostatic testing in evaluation of young female volleyball functional preparedness. *Tomsk State Pedagogical University Bulletin*. 2009;(8):87–90. EDN JUZGUA
11. Palatini P, Mos L, Rattazzi M, et al. Exaggerated blood pressure response to standing in young-to-middle-age subjects: prevalence and factors involved. *Clinical Autonomic Research*. 2023;33(4):391–399. doi: 10.1007/s10286-023-00942-0
12. Torres RV, Elias MF, Crichton GE, et al. Systolic orthostatic hypotension is related to lowered cognitive function: findings from the Maine-Syracuse longitudinal study. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2017;19(12):1357–1365.
doi: 10.1111/jch.13095
13. Palatini P, Mos L, Saladini F, Rattazzi M. Blood pressure hyperreactivity to standing: a predictor of adverse outcome in young hypertensive patients. *Hypertension*. 2022;79(5):984–992.
doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18579
14. Thomas RJ, Liu K, Jacobs DR, et al. Positional change in blood pressure and 8-year risk of hypertension: the CARDIA Study. *Mayo Clinic proceedings*. 2003;78(8):951–958. doi: 10.4065/78.8.951
15. Goldstein D, Eldadah B, Holmes C, et al. Neurocirculatory abnormalities in chronic orthostatic intolerance. *Circulation*. 2005;111(7):839–845. doi: 10.1161/01.CIR.0000155613.20376.CA
16. Smith JJ, Porth CM, Erickson M. Hemodynamic response to the upright posture. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1994;34(5):375–386.
doi: 10.1002/j.1552-4604.1994.tb04977.x
17. Smit AA, Halliwill JR, Low PA, Wieling W. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *The Journal of Physiology*. 1999;519(Pt 1):1–10.
doi: 10.1111/j.1469-7793.1999.00010.x
18. Mar PL, Raj SR. Orthostatic hypotension for the cardiologist. *Current Opinion in Cardiology*. 2018;33(1):66–72.
doi: 10.1097/HCO.0000000000000467
19. Magkas N, Tsioufis C, Thomopoulos C, et al. Orthostatic hypotension: from pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2019;21(5):546–554. doi: 10.1111/jch.13521
20. Martynov ID. Early diagnosis of hemodynamic regulation disorders in orthostasis. Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 2016;1(5):30–34. EDN WXBRLF
21. Hockey GRJ, Gaillard AWK, Burov O, editors. *Operator Functional State. The Assessment and Prediction of Human Performance Degradation in Complex Tasks*. Amsterdam: IOS Press; 2003.
22. Levy MN. Neural control of cardiac function. *Baillieres Clinical Neurology*. 1997;6(2):227–244.
23. Silva BM, Barbosa TC, Neves FJ, et al. eNOS gene haplotype is indirectly associated with the recovery of cardiovascular autonomic modulation from exercise. *Autonomic Neuroscience*. 2014;186:77–84. doi: 10.1016/j.autneu.2014.09.001
24. Malpas SC. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiological Reviews*. 2010;90(2):513–557.
doi: 10.1152/physrev.00007.2009
25. Shlyk NI, Sapozhnikova EN, Kirillova TG, Zhuzhgov AP. About the peculiarities of orthostatic reaction of sportsmen with different types of vegetative regulation. *Bulletin of Udmurt University. Series Biology. Earth Sciences*. 2012;(1):114–125.
EDN PAGNPZ.
26. Barbosa AM, Silva KSF, Lagares MH, et al. Atherosclerosis: analysis of the eNOS (T786C) gene polymorphism. *Genetics and Molecular Research*. 2017;16(3):gmr16039708.
doi: 10.4238/gmr16039708
27. Khromova AV, Feliksova OM, Kuba AA, Bebyakova NA. The effect of structural adjustment in NOS3 gene promoter on the production of endothelium-derived vasoactive factors. *Vestnik of Northern (Arctic) Federal University. Series "Medical and Biological Sciences"*. 2015;(4):107–115. EDN: VNVVYJ
doi: 10.17238/issn2308-3174.2015.4.107
28. Augeri AL, Tsongalis GJ, Van Heest JL, et al. The endothelial nitric oxide synthase -786T>C polymorphism and the exercise-induced blood pressure and nitric oxide responses among men with elevated blood pressure. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):e28–e34.
doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.12.015
29. Zago AS, Kokubun E, Fenty-Stewart N, et al. Efeito do exercício físico e do polimorfismo T-786C na pressão arterial e no fluxo sanguíneo de idosos [Effect of physical activity and t-786C polymorphism in blood pressure and blood flow in the elderly]. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2010;95(4):510–516.
doi: 10.1590/s0066-782x20100050000126

30. Olson KM, Augeri AL, Seip RL, et al. Correlates of endothelial function and the peak systolic blood pressure response to a graded maximal exercise test. *Atherosclerosis*. 2012;222(1):202–207. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.027
31. Kozlovski VI. The role of endothelium in vasodilation mediated by different subtypes of adrenoceptors. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2010;(1):32–35. EDN QAVKED
32. Stauss HM, Persson PB. Role of nitric oxide in buffering short-term blood pressure fluctuations. *News physiological sciences*. 2000;15:229–233. doi: 10.1152/physiologyonline.2000.15.5.229

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

***Безменова Ирина Николаевна**, канд. биол. наук, доцент;
адрес: Россия, 685000, Магадан, пр. Карла Маркса, 24;
ORCID: 0000-0003-3251-5159;
eLibrary SPIN: 9123-7361;
e-mail: lependina_bel@mail.ru

Аверьянова Инесса Владиславовна, д-р биол. наук;
ORCID: 0000-0002-4511-6782;
eLibrary SPIN: 9402-0363;
e-mail: inessa1382@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Irina N. Bezmenova**, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor;
address: 24 avenue Karl Marx, Magadan, 685000, Russia;
ORCID: 0000-0003-3251-5159;
eLibrary SPIN: 9123-7361;
e-mail: lependina_bel@mail.ru

Inessa V. Averyanova, Dr. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0002-4511-6782;
eLibrary SPIN: 9402-0363;
e-mail: inessa1382@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / *Corresponding author