



DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-5

УДК 575.1:612-17

Варианты полиморфизма гена *NOS3* и основные характеристики variability сердечного ритма у жителей-северян

И.Н. Безменова , И.В. Аверьянова 

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук, пр. Карла Маркса, д. 24, г. Магадан, 685000, Российская Федерация
Автор для переписки: И.Н. Безменова (lependina_bel@mail.ru)

Резюме

Актуальность: Variability сердечного ритма как демонстрация функций автономной нервной системы отражает здоровье человека и его благополучие. Мониторинг показателей variability сердечного ритма имеет важное значение для профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний, фокусируясь на дисбалансе, характеризующимся снижением парасимпатической активности и одновременным увеличением симпатической активности. Показатели variability сердечного ритма могут представлять собой маркер вертикальной интеграции, в том числе процессов адаптации, которые формируют активность ствола мозга и вегетативные реакции в организме. Эндотелиальная синтаза окиси азота является основным источником сосудистого оксида азота, variability уровня которого в большей степени обусловлена генетически. Однако влияние оксида азота на вегетативный контроль сердца человека, на данный момент остается недостаточно изученным. **Цель исследования:** Изучение частоты встречаемости полиморфизма -786 T>C (rs 2070744) гена эндотелиальной синтазы окиси азота (*NOS3*) и его взаимосвязи с основными характеристиками variability сердечного ритма у жителей-северян. **Материалы и методы:** В поперечном исследовании участвовали 127 мужчин-северян, преимущественно европейцев, проживающих или рожденных на территории Магаданской области. У обследованных проведено генотипирование гена эндотелиальной синтазы окиси азота, определены показатели variability кардиоритма при помощи комплекса «Варикард». **Результаты:** Распределение генотипов по исследуемому полиморфизму следующее: T/T – 40,95%; T/C – 47,24%; C/C – 11,81% (соответствует равновесию Харди-Вайнберга). У лиц с генотипом T/T выявлено преобладание парасимпатического звена вегетативной нервной системы. У носителей мутантного аллеля C гена эндотелиальной окиси азота установлено увеличение симпатической активности в регуляции сердечного ритма, а также значимо более низкие показатели очень низкочастотной составляющей общей мощности спектра. **Заключение:** Полученные результаты позволяют предположить, что низкое значение очень низкочастотной составляющей общей мощности спектра кардиоритма может представлять собой ранний неинвазивный биомаркер снижения уровня эндотелиальной окиси азота как предиктора высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний и снижения качества жизни в целом.

Ключевые слова: variability сердечного ритма; сердечно-сосудистые заболевания; генетический полиморфизм

Для цитирования: Безменова ИН, Аверьянова ИВ. Варианты полиморфизма гена *NOS3* и основные характеристики variability сердечного ритма у жителей-северян. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(4):486-499. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-5

NOS3 gene polymorphism variants and main characteristics of heart rate variability in Northerners

Irina N. Bezmenova , Inessa V. Averyanova 

Scientific Research Center «Arktika», Far East Branch of the Russian Academy of Sciences,
24 Karl Marx Ave., Magadan, 685000, Russia

Corresponding author: Irina N. Bezmenova (*lependina_bel@mail.ru*)

Abstract

Background: Heart rate variability as a demonstration of autonomic nervous system function reflects human health and well-being. By monitoring heart rate variability indices and focusing on the imbalance with a decrease in parasympathetic activity and a simultaneous increase in sympathetic activity, we can prevent the development of cardiovascular diseases. Heart rate variability indices can be a marker of vertical integration, including adaptation processes that form brain stem activity and autonomic reactions in the body. Endothelial nitric oxide synthase is the main source of vascular nitric oxide, with its level variability being mainly determined genetically. However, the effect of nitric oxide on the autonomic control of the human heart still needs further investigation. **The aim of the study:** This study aimed to consider the incidence of -786 T>C (rs 2070744) polymorphism of the endothelial nitric oxide (*NOS3*) gene and its relationship with main characteristics of heart rate variability in northerners. **Materials and methods:** The cross-sectional study involved 127 northern men, predominantly Caucasians, living or born on the territory of the Magadan region. The examinees underwent gene typing, and the VARICARD complex was used to determine heart rate variability indices. **Results:** The ratio of the gene types through the studied polymorphism was as follows: T/T – 40,95%; T/C – 47,24%; C/C – 11,81% (corresponds to the Hardy-Weinberg equilibrium). The T/T gene type subjects demonstrated predominance of the parasympathetic link of the autonomic nervous system. Those having the mutant allele C of the endothelial nitric oxide gene exhibited elevated sympathetic activity in heart rhythm regulation, as well as significantly lowered variables of the very low-frequency component of the spectrum total power. **Conclusion:** The obtained results suggest that low variables of the very low-frequency component of the heart rhythm spectrum total power may represent an early non-invasive biomarker of a decrease in the level of endothelial nitric oxide as a predictor for a high risk of cardiovascular diseases and reduced quality of life in general. **Keywords:** heart rate variability; cardiovascular diseases; genetic polymorphism

For citation: Bezmenova IN, Averyanova IV. *NOS3* gene polymorphism variants and main characteristics of heart rate variability in Northerners. Research Results in Biomedicine. 2023;9(4):486-499. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-5

Список сокращений

NO – оксид азота;

ЧСС (HR), уд. /мин – частота сердечных сокращений;

MxDMn, мс – разность между максимальным и минимальным значениями кардиоинтервалов, или вариационный размах;
SDNN, мс – стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов;
CV, % – коэффициент вариации полного массива кардиоинтервалов;
RMSSD, мс – квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов;
pNN50, мс – число пар кардиоинтервалов с разницей более 50 мс в % у общему числу кардиоинтервалов;
Mo, мс – мода;
AMo, мс – амплитуда моды;
SI, усл.ед. – стресс-индекс (индекс напряжения регуляторных систем);
TP, мс² – суммарная мощность спектра временных значений R-R интервалов сердечного ритма (без ультранизкочастотных составляющих, определяемая как сумма сложения HF, мс², LF мс², VLF мс²);
HF – мощность спектра высокочастотного компонента variability сердечного ритма в диапазоне 0,4-0,15 гц (дыхательные волны);
LF мс² – мощность спектра низкочастотного компонента variability сердечного ритма в диапазоне 0,15-0,04 гц (сосудистые волны);
VLF мс² – мощность спектра очень низкочастотного компонента variability ритма сердца в диапазоне 0,04 - 0,015 гц.;
IC, усл. ед. – индекс централизации.

Введение. Вегетативная нервная система влияет на частоту сердечных сокращений и variability сердечного ритма, параметры, которые измеряют изменения от удара к удару во временных интервалах между последовательными ударами сердца. Параметры variability сердечного ритма часто анализируются для оценки баланса симпатической и парасимпатической регуляторных систем работы сердца [1]. Изменение частоты сердечных сокращений генерируется взаимодействием сердца и мозга через симпатическую и парасимпатическую ветви вегетативной нервной системы. Variability кардиоинтервалов отражает реакцию вегетативных нервов сердца на сигналы от баро-, химио-, носоглоточных и других рецепторов, а также центральных вегетативных команд, которые связаны со стрессом, физической активностью, возбуждением, сном и т. д. [2, 3].

Variability сердечного ритма является показателем регуляции вегетативного баланса, артериального давления, газообмена, сердца и сосудистого тонуса, помогая адаптироваться к различным пси-

хоэмоциональным и экологическим стрессорам среды. Показано, что variability сердечного ритма как демонстрация функций автономной нервной системы отражает здоровье человека и его благополучие [4]. Основной функцией автономной нервной системы является гомеостаз. Активность вегетативной нервной системы и факторы риска тесно связаны между собой, поскольку дисбаланс вегетативной нервной системы способствует созданию предпатологической среды для факторов риска, таких как гипертония, диабет или фибрилляция предсердий, а также изменения эндотелиального гомеостаза в пользу протромботического/провоспалительного состояния, что в конечном итоге приводит к увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6]. Таким образом, мониторинг характеристик variability сердечного ритма имеет важное значение для профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний, фокусируясь на дисбалансе, характеризующимся снижением парасимпатической активности и одновременным увеличением симпатической активности [7]. Указывается и на то, что показатели variability сердечного ритма могут

представлять собой маркер вертикальной интеграции, в том числе процессов адаптации, которые формируют активность ствола мозга и вегетативные реакции в организме. Поэтому неудивительно, что вариабельность сердечного ритма считается показателем стресса [8], а также отражает риски заболеваний и ускоренного старения [9].

Эндотелиальная NO-синтаза (*NOS3*) является основным источником сосудистого оксида азота, при этом известно, что большая часть вариабельности уровней оксида азота обусловлена генетически [10]. *NOS3* является наиболее важной изоформой NO-синтазы в эндотелии сосудов, которая активирует продукцию оксида азота эндотелием сосудов, и, следовательно, играет ключевую роль в регуляции работы сердечно-сосудистой системы [11]. Ген эндотелиальной синтазы оксида азота (*NOS3*) клонирован в 1993 году и картирован на 7 хромосоме, а именно в позиции 7q35-36 [12]. Литературные данные свидетельствуют о том, что ген *NOS3* является высокополиморфным – на данный момент описано не менее 11 полиморфизмов [13]. Полиморфизм -786T>C (rs2070744) представляет собой однонуклеотидный полиморфизм, который приводит к замене тимина (Т) на цитозин (С) в позиции 786 в промоторной области гена *NOS3*. Следствием данной замены является подавление транскрипции и значительное снижение экспрессии фермента, что в конечном счете, ведет и к уменьшению продукции окиси азота [14]. Согласно литературным данным, носители хотя бы одного аллеля *NOS3**C (rs2070744), имеют меньшее количество мРНК и сниженный уровень оксида азота в крови по сравнению с носителями предкового аллеля *NOS3**Т (rs2070744) [15]. В литературе имеются данные многих исследований, обнаруживших что функционирование некоторых параметров сердечно-сосудистой системы находится под влиянием в том числе и полиморфизма -786T>C (rs2070744) гена *NOS3* [16, 17].

Исследования направленные на изучение роли оксида азота в регуляции активности вегетативной нервной системы начали проводить около 30 лет назад. Первоначальное предположение о том, что оксид азота может быть важным медиатором в вегетативном контроле сердца, возникло в результате демонстрации отдельных популяций нейронов, которые обладают NO-синтазой в пределах известных сердечных вегетативных путей [18]. Данные, полученные на животных, свидетельствуют о том, что оксид азота, синтезируемый в этих участках, активен в модуляции активности в обеих ветвях вегетативной нервной системы. При этом окись азота, по-видимому, действует как симпатолитическое средство, снижая активность в симпатозбудящих ядрах ствола головного мозга и уменьшая центральный симпатический отток, а также ослабляя сердечные реакции на симпатическую стимуляцию [18, 19]. И наоборот, оксид азота увеличивает активность в центральных блуждающих мотонейронах [20] и усиливает сердечный ответ на стимуляцию блуждающего нерва [21]. Однако до настоящего времени нет однозначного ответа, в полной мере объясняющего влияние NO на вегетативный контроль сердца человека.

Цель исследования. В соответствии с вышесказанным, для того чтобы получить более четкое представление о взаимосвязи между полиморфизмами гена *NOS3* и вегетативной регуляцией, мы изучили особенности показателей вариабельности сердечного ритма в группе жителей-северян с разными вариантами генотипов по данному локусу.

Материалы и методы исследования. Для реализации поставленной цели проведено сплошное поперечное исследование жителей-северян Магаданской области в 2022 году. В рамках исследования была обследована выборка из 127 добровольцев-мужчин, преимущественно европейцев. Выборка сформирована из взрослого населения, основные характеристики исследуемой когорты жителей-северян представлены в таблице 1.

Таблица 1

Основные характеристики исследуемой выборки жителей-северян

Table 1

Baseline characteristics of study cohort of northerners

Основные показатели	
Средний возраст, г (M ± m)	41,3±1,5
Средняя масса тела, кг (M ± m)	82,96±1,23
Средняя длина тела стоя, см (M ± m)	178,26±0,66
ИМТ, кг/м ² (M ± m)	26,16±0,38
САД, мм.рт.ст. (M ± m)	128,48±1,40
ДАД, мм.рт.ст. (M ± m)	80,31±0,98
ЧСС, уд/мин (M ± m)	69,21±1,05
Отягощенность соматопатологией	1-2 группа здоровья (условно здоровые)
Режим двигательной активности	ОДА (обычная двигательная активность)

Критериями включения в группу исследуемых являлись: условно здоровые, относящиеся к 1-2 группам здоровья, неродственные мужчины, проживающие или рожденные на территории Магаданской области. Критериями исключения из обследований являлось наличие подтвержденных хронических или инфекционных заболеваний, наличие жалоб на состояние здоровья в период исследования, отсутствие информированного согласия на участие в исследовании. Исследование проводили в соответствии с протоколом, одобренным Локальным этическим комитетом ФГБУН НИЦ «Арктика» ДВО РАН (заключение от 26.11.2021 г.) и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных медицинских исследований с участием человека» (с поправками 2013 г.). При обнародовании результатов исследования все данные были деперсонализованы.

Программа комплексного обследования добровольцев включала: заполнение информированного согласия на участие в исследовании, проведение анкетирования с целью оценки состояния здоровья и выявления факторов, являющихся основанием для исключения из выборки, проведение антропометрического обследования, регистрация показателей variability сердечного ритма, забор крови для молекулярно-генетического тестирования.

Выделение геномной ДНК из цельной венозной крови, взятой из локтевой вены добровольцев в пробирки с консервантом

(ЭДТА) проводили стандартным методом фенол-хлороформной экстракции. Для определения концентрации выделенной ДНК в образцах использовали спектрофотометр NanoDrop 2000c (Thermo Scientific, USA). Последующее генотипирование полиморфизмов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени осуществляли на базе лаборатории Молекулярной генетики человека кафедры медико-биологических дисциплин НИУ «БелГУ» (руководитель – проф., д.м.н. М.И. Чурносков).

Для регистрации variability кардиоритма использовали комплекс «Варикард» (Россия) и программное обеспечение VARICARD-KARDi. В связи с тем, что на показатели variability сердечного ритма значимое влияние оказывают самые разнообразные факторы, такие как, например, состояние здоровья, пол, стресс, температура, циркадные ритмы и пр., то для получения надежных и воспроизводимых результатов анализа variability сердечного ритма исследование было проведено в соответствии с классическими стандартами. Предварительное анкетирование добровольцев было направлено на изучение семейного анамнеза (наличие сердечно-сосудистых, бронхо-легочных, метаболических заболеваний, недавно перенесенных инфекционных заболеваний, употреблении лекарственных средств и т.д.), режима двигательной активности добровольцев. Исследование параметров variability сердечного ритма проводили в

утренние часы, при комфортной температуре, в спокойной обстановке, в лаборатории с минимальным количеством людей. Респонденты предварительно были ознакомлены с проводимой процедурой.

У испытуемых регистрировались показатели variability сердечного ритма во временной и частотной областях. Помимо этого, определялось отношение низкочастотного и высокочастотного компонентов variability сердечного ритма (LF/HF, усл. ед.).

Статистический анализ результатов исследования проводили стандартными методами математической статистики в программе «Statistica 7.0» [22]. Для проверки нормальности полученных количественных данных использовали тесты Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Нормально распределенные переменные представлены как средние (M) $\pm m$ стандартная ошибка среднего значения, а в случае отклонения от нормального распределения как медиана (Me) и межквартильный диапазон [Q_1 25%; Q_2 75%]. Несвязанные выборки были проверены с помощью U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимым считалось значение $p = 0,05; 0,01; 0,001$.

Расчет частот генотипов и аллелей, проводили используя калькулятор, представленный на medstatistic.ru. Критерий χ^2 Пирсона использовался для проверки соответствия распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга (при $p > 0,05$ равновесие выполняется).

Результаты и их обсуждение. На основании молекулярно-генетического тестирования локуса -786T>C (rs20770774) *NOS3* популяции мужчин-северян было установлено следующее распределение генотипов: -786 T/T – 40,95%, -786 T/C – 47,24% и -786 C/C – 11,81%. Данное распределение соответствовало закону равновесия Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,13$; $p=0,714$). В генофонде популяции жителей-северян в результате генотипирования были выявлены два аллельных варианта гена *NOS3* (rs2070744): предковый вариант *NOS3**T и мутантный аллель *NOS3**C. Аллельный вариант *NOS3**C являлся минорным и встречался с

частотой 35,43%, как и гомозиготный генотип C/C. Частота встречаемости аллельного варианта *NOS3**T преобладала и составила 64,57%. Уровень аллельного разнообразия по исследуемому локусу – $H_0=0,44$. Полученные данные по распределению частот генов и генотипов в обследуемой популяции жителей-северян сходны с таковыми у европейцев, согласно общемировым базам данных [23, 24].

Для последующего анализа мы разделили исследуемую когорту на 2 группы в соответствии с наличием в генотипе аллельного варианта *NOS3**C: 1-я группа – гомозиготы T/T ($n=52$) и 2-я группа – носители аллельного варианта *NOS3**C – с генотипами T/C+C/C ($n=73$). Проведение антропометрического тестирования не выявило значимых различий двух групп по соматометрическим характеристикам. Так в первой группе обследуемых средняя длина тела составила 178,4 \pm 1,0 см, масса тела – 84,2 \pm 1,8 кг; средняя длина тела и масса тела мужчин-северян второй группы равнялась 178,1 \pm 0,9 см и 81,9 \pm 1,6 кг соответственно. Показатели variability сердечного ритма в популяции мужчин-северян с различными генотипами по полиморфизму 786T>C (rs2070744) гена *NOS3* представлены в таблице 2.

Сравнение двух групп не выявило значимых различий относительно показателей ЧСС, RMSSD, Mo и $AMo50$. Однако у мужчин-северян носителей полиморфного варианта *NOS3**C (rs2070744) 2 группы (с генотипами T/C+C/C) значимо более низкие величины $MxDMn$, $pNN50$, $SDNN$, относительно гомозигот T/T. Данные показатели коррелируют с активностью парасимпатической нервной системы и могут отражать состояние снижения уровня функционирования синусно-предсердного узла и изменения тонуса блуждающего нерва, что в целом свидетельствует о падении активности контура автономной регуляции сердечного ритма. Согласно литературным данным [25], одним из маркеров, характеризующих напряжение в работе регуляторных систем организма, является показатель стресс-индекса (SI).

Таблица 2

Показатели вариабельности сердечного ритма у мужчин-северян с различными генотипами по полиморфизму -786T>C (rs2070744) гена NOS3, Me [Q1; Q2]

Table 2

Heart rate variability indices in northern men with different genotypes for the -786T>C (rs2070744) polymorphism of the NOS3 gene, Me [Q1; Q2]

Изучаемые показатели/ HRV Parameter	ЧСС, уд./мин /HR, b/min	MxDMn , мс / MxDMn , ms	RMSSD , мс / RMSSD , ms	pNN50, % / pNN50, ms	SDNN, мс / SDNN, ms	Mo, мс / Mo, ms	AMo50, мс / AMo, ms	SI, усл. ед. / SI, arb.	TP, мс ² / TP, ms ²	HF, мс ² / HF, ms ²	LF, мс ² / LF, ms ²	VLF, мс ² / VLF, ms ²	LF/HF, усл. ед. / LF/HF, arb.	IC, усл. ед. /IC, arb.	
Анализируемые группы/ Study Groups	T/T (1)	71,5 [62,1; 77,7]	227,5 [183,0; 291,3]	33,6 [26,7; 43,8]	7,3 [3,3; 16,9]	45,8 [35,0; 57,0]	840,0 [749,3; 954,5]	46,6 [37,8; 60,5]	125,0 [71,3; 223,4]	1526,4 [955,3; 2775,7]	351,9 [188,9; 843,4]	610,0 [410,4; 1247,8]	423,9 [221,0; 807,7]	1,9 [1,0;2,8]	3,1 [1,6;4,9]
	T/C+ C/C (2)	70,2 [64,5; 76,1]	195,5 [154,0; 266,5]	32,6 [25,1; 43,1]	5,1 [1,9; 14,2]	37,9 [27,8; 52,6]	862,0 [791,0; 929,8]	54,2 [43,0; 71,9]	153,4 [87,8; 306,6]	1229,7 [787,2; 2352,7]	339,5 [154,1; 680,3]	594,3 [335,4; 1216,7]	271,1 (152,1;4 51,8)	1,7 [1,0;3,0]	3,1 [1,6;4,7]
	Значимость различий (p)/ p-value	p=0.89	p=0.038	p=0.54	p=0.024	p=0.043	p=0.72	p=0.18	p=0.044	p=0.015	p=0.86	p=0.58	p=0.020	p=0.86	p=0.65

Примечание: 1 группа – гомозиготы T/T (n=52), 2 группа – носители аллельного варианта NOS3*C – с генотипами T/C+C/C (n=73)

Note: 1 group – homozygotes T/T (n=52), 2 group – homozygotes C/C and heterozygotes T/C (n=73).

Необходимо отметить, что в целом в исследуемой выборке жителей-северян данный показатель приближается к верхней границе нормы, что может свидетельствовать о высокой степени выраженности адаптационного ответа организма при воздействии различных стрессоров среды, ведущих к перенапряжению в работе регуляторных систем организма. Более того, в группе жителей-северян носителей полиморфного варианта *NOS3*С* (rs2070744) (генотипы Т/С+С/С) отмечаются значимо более высокие величины стресс-индекса. Повышение уровня индекса стресса при снижении показателя рNN50 могут свидетельствовать о высоком уровне «экологического стресса» и усилении активности симпатической нервной системы.

Показатель общей мощности спектра, который является индикатором суммарного уровня активности регуляторных систем организма, статистически значимо выше в первой группе обследуемых гомозиготных носителей предкового аллеля *NOS3*Т* (генотип Т/Т). При этом выявленные различия обусловлены значимо более высокими величинами VLF-составляющей ритма с отсутствием значимых межгрупповых отличий относительно HF и LF. Следует отметить, что значимых отличий по показателям LF/HF и IC между двумя группами не обнаружено.

Результаты анализа основных параметров variability сердечного ритма показали различия в обеспечении вегетативной регуляции сердца в зависимости от наличия полиморфизма -786Т>С (rs2070744) гена *NOS3*. Так более высокие величины вариационного размаха, индексирующие вариативность значений кардиоинтервалов, обусловленных физиологической дыхательной аритмией наблюдались у обследуемых гомозигот с генотипом Т/Т (786Т>С (rs2070744) гена *NOS3*. Показатель рNN50 коррелирует с активностью парасимпатической нервной системы и в настоящее время используется для оценки ее активности в качестве маркера variability сердечного ритма во временной области [26]. В настоящем исследовании

установлены значимые различия ряда параметров variability сердечного ритма у жителей-северян носителей полиморфного варианта *NOS3*С* (rs2070744) (генотипы Т/С+С/С). Во-первых, в данной группе значимо более низкие показатели рNN50 и SDNN, что может свидетельствовать о снижении роли вагусного влияния в вегетативном контроле сердечно-сосудистой системы. Во-вторых, в данной когорте обследуемых выявлены более высокие показатели SI, индексирующие относительное увеличение симпатической активности в регуляции сердечного ритма (различия статистически значимые). При этом обследуемые двух групп не имели отличий относительно показателей ЧСС, RMSSD, Мо и АМо.

В наших исследованиях установлено, что значимо более высокий показатель TP, отражающий суммарную активность регуляторных систем организма, в группе гомозигот Т/Т, обеспечен значимо более высоким вкладом VLF-составляющей кардиоритма. Обследуемые двух групп не имели отличий относительно высокочастотного (HF) и низкочастотного (LF) диапазона общего спектра с соответствующим отсутствием отличий и относительно величины LF/HF.

Необходимо отметить, что до сих пор однозначного ответа относительно физиологических основ показателя VLF не получено. Так, в некоторых исследованиях указывается на то, что очень низкая частота общего спектра, вероятно, может быть задействована в очень медленно действующих биологических процессах организма, таких, как регуляция температуры [27], ренин-ангиотензиновые воздействия на сердце [27, 28, 29], а также может генерироваться физической активностью [30]. Согласно работам А. Н. Флейшмана (1999): «снижение мощности в VLF-диапазоне может являться чувствительным индикатором наличия энергодефицитного состояния в организме (гипоксия, метаболические нарушения) и, в свою очередь, отражает связь автономных (сегментарных) уровней регуляции с надсегментарными» [31]. При

этом показано, что уменьшение очень низкочастотных колебаний кардиоритма связано с повышенным риском сердечной смерти и нарушения ритма [32]. По данным других исследований низкая мощность в этом диапазоне была связана с высоким уровнем воспаления [33]. Также было высказано предположение, что VLF компонент общего ритма в значительной степени связан с механизмами, зависящими от кальциевых каналов L-типа, генерируемыми миогенными сосудистыми реакциями на спонтанно возникающие нарушения артериального давления [34].

Учитывая тот факт, что в группе носителей варианта *NOS3**C (rs2070744), были отмечены значимо более низкие показатели VLF-составляющей общей мощности спектра, наши результаты дают нам основание предполагать, что низкое значение VLF может представлять собой ранний неинвазивный биомаркер снижения эндотелиальной функции продукции окиси азота как предиктора высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний и снижения качества жизни в целом.

Следует подчеркнуть, что у обследуемых мужчин-северян вне зависимости от генотипа отмечаются повышенные, относительно принятой нормы величины индекса централизации (IC) (нормативный диапазон: 0,3-2,5) [35], что может свидетельствовать о превалирующем влиянии церебральной эрготоропной системы на регуляцию сердечного ритма.

Анализ параметров variability сердечного ритма является хорошо известным неинвазивным методом определения функционирования вегетативной нервной системы. При этом активация симпатического отдела вегетативной нервной системы обеспечивает адаптацию организма к изменяющимся условиям среды, а преобладание парасимпатического звена способствует восстановлению гомеостаза [3]. В нашем исследовании жителей-северян установлено, что в зависимости от наличия в генотипе аллельного варианта *NOS3**C (rs2070744) наблюдается сдвиг баланса

симпатической и парасимпатической регуляции variability сердечного ритма. Так в группе гомозиготных носителей аллельного варианта *NOS3**T (rs2070744) наблюдается активация парасимпатического звена вегетативной нервной системы, о чем свидетельствуют значимо более высокие показатели MxDMn, pNN50 на фоне низких показателей стресс-индекса (SI). Полученные результаты в полной мере согласуются с литературными данными, в которых указывается на то, что ингибирование работы эндотелиальной синтазы окиси азота (*NOS3*) устраняет тонизирующий возбуждающий эффект окиси азота на активность блуждающего нерва [36]. Также учитывая тот факт, что, согласно литературным данным [37]: индекс variability сердечного ритма во временной области – SDNN, наряду с показателями variability кардиоритма в частотной области – TP и VLF, отражают по большей части показатели функциональной способности, а не вегетативной активности, мы можем предположить о более высоком уровне функциональных резервов у гомозигот T/T. Необходимо подчеркнуть, что вегетативный профиль, характеризующийся вегетативным дисбалансом с высокой симпатической активностью и относительно низкой парасимпатической активностью, отмечающийся в группе T/C+C/C, является одним из предполагаемых механизмов, лежащих в основе повышенного риска неблагоприятных соматических последствий для здоровья, таких как сердечно-сосудистые заболевания, гипертония, диабет и инсульт, а также смертность от всех причин. Тогда как большая активность блуждающего нерва защищает сердечно-сосудистую систему и связана с общим улучшением здоровья [38] и является признанным предиктором долголетия. Снижение его активности с возрастом рассматривается как естественное уменьшение функциональных резервов [7, 39].

Заключение. В целом, результаты исследования убедительно свидетельствуют о том, что наличие в генотипе даже одного аллеля *NOS3**C по полиморфизму 786T>C

(rs2070744) оказывает отрицательное влияние на сердечный вегетативный профиль, проявляющийся сдвигом вегетативной нервной регуляции в сторону симпатической активности. При этом полученные в ходе нашего исследования данные дают нам основание предполагать, что низкое значение VLF может представлять собой ранний неинвазивный биомаркер снижения функций эндотелиальной синтазы окиси азота как предиктора высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний и снижения качества жизни в целом.

Информация о финансировании

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект №23-15-20001.

Financial support

This work was supported by the Russian Research Foundation, grant №23-15-20001.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. De Oliveira Maranhão Pureza IR, da Silva Junior AE, Silva Praxedes DR, et al. Effects of time-restricted feeding on body weight, body composition and vital signs in low-income women with obesity: A 12-month randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*. 2021;40(3):759-766. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.06.036>
2. Tiwari R, Kumar R, Malik S, et al. Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability. *Current Cardiology Reviews*. 2021;17(5):74-83. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573403X16999201231203854>
3. Khan AA, Lip GYH, Shantsila A. Heart rate variability in atrial fibrillation: The balance between sympathetic and parasympathetic nervous system. *European Journal of Clinical Investigation*. 2019;49(11):e13174. DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.13174>
4. Hassya IA, Sahroni A, Rahayu AW, et al. The analysis of heart rate variability properties and body mass index in representing health quality information. *Procedia Computer Science*. 2022;197(12):135-142. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.procs.2021.12.127>
5. Bäck M, Yurdagul AJr, Tabas I, et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: Mediators and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Cardiology*. 2019;16(7):389-406. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0169-2>
6. Carandina A, Lazzeri G, Villa D, et al. Targeting the autonomic nervous system for risk stratification, outcome prediction and neuromodulation in ischemic stroke. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(5):2357. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22052357>
7. Barthelemy JC, Pichot V, Hupin D, et al. Targeting autonomic nervous system as a biomarker of well-ageing in the prevention of stroke. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022;14:969352. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.969352>
8. Jarczok MN, Jarczok M, Thayer JF, et al. editors. Work Stress and Autonomic Nervous System Activity. *Handbook of Socioeconomic Determinants of Occupational Health. Handbook Series in Occupational Health Sciences*. Springer: Cham; 2020. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-31438-5_27
9. Thayer JF, Mather M, Koenig J. Stress and aging: a neurovisceral integration perspective. *Psychophysiology*. 2021;58(7):1-15. DOI: <https://doi.org/10.1111/psyp.13804>
10. Tejero J, Shiva S, Gladwin MT. Sources of Vascular Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species and Their Regulation. *Physiological Reviews*. 2019;99(1):311-379. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2017>
11. Oliveira-Paula GH, Lacchini R, Tanus-Santos JE. Clinical and pharmacogenetic impact of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms on cardiovascular diseases. *Nitric Oxide - Biology and Chemistry*. 2017;63:39-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2016.08.004>
12. Raza ST, Singh SP, Rizvi S, et al. Association of eNOS (G894T, rs1799983) and KCNJ11 (E23K, rs5219) gene polymorphism with coronary artery disease in North Indian population. *African Health Sciences*. 2021;21(3):1163-1171. DOI: <https://doi.org/10.4314/ahs.v21i3.25>
13. Бебякова НА, Феликсова ОМ, Хромова АВ, и др. Роль полиморфизма -786T>C гена эндотелиальной NO-синтазы в формировании факторов риска развития артериальной гипертензии. *Экология человека*. 2018;25(4):36-42. DOI: <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-4-36-42>

14. Da Silva RF, Trapé AA, Reia TA, et al. Association of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene polymorphisms and physical fitness levels with plasma nitrite concentrations and arterial blood pressure values in older adults. *PLoS ONE*. 2018;13(10):e0206254. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206254>
15. 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: <https://doi.org/10.4238/gmr16039708>
16. Tran N, Garcia T, Aniq M, et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) and the Cardiovascular System: in Physiology and in Disease States. *American Journal of Biomedical Science and Research*. 2022;15(2):153-177.
17. Król M, Kepinska M. Human Nitric Oxide Synthase-Its Functions, Polymorphisms, and Inhibitors in the Context of Inflammation, Diabetes and Cardiovascular Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;22(1):56. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22010056>
18. Zambrano LI, Pontes RB, Garcia ML, et al. Pattern of sympathetic vasomotor activity in a model of hypertension induced by nitric oxide synthase blockade. *Physiological Reports*. 2019;7(14):e14183. DOI: <https://doi.org/10.14814/phy2.14183>
19. Kopp-Scheinpflug C, Forsythe ID. Nitric Oxide Signaling in the Auditory Pathway. *Frontiers in Neural Circuits*. 2021;15:759342. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncir.2021.759342>
20. Travagli RA, Gillis RA. Nitric oxide-mediated excitatory effect on neurons of dorsal motor nucleus of vagus. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1994;266(1):G154-G160. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1994.266.1.G154>
21. Markos F, Snow HM, Kidd C, et al. Nitric oxide facilitates vagal control of heart rate via actions in the cardiac parasympathetic ganglia of the anaesthetised dog. *Experimental Physiology*. 2002;87(1):49-52. DOI: <https://doi.org/10.1113/eph8702303>
22. Халафян АА, Боровиков ВП, Калайдина ГВ. Теория вероятностей, математическая статистика и анализ данных: Основы теории и практика на компьютере. STATISTICA. EXCEL. Более 150 примеров решения задач. М.: Ленанд; 2017.
23. ALFRED (Allele Frequency Database) [Электронный ресурс] [дата обращения 01.02.2023] URL: <https://alfred.med.yale.edu/Alfred>
24. Database catalogs of single nucleotide polymorphisms (SNPEdia). [Электронный ресурс] [дата обращения 01.02.2023]. URL: <https://www.snpedia.com/index.php/SNPEdia>
25. Баевский РМ, Черникова А Г. Оценка адаптационного риска в системе индивидуального донозологического контроля. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2014;100(10):1180-1194.
26. Yang Z, Liu H, Meng F, et al. The analysis of circadian rhythm of heart rate variability in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Research*. 2018;146:151-159. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.08.002>
27. Wu J, Pierart C, Chaplin TM, et al. Getting to the heart of food craving with resting heart rate variability in adolescents. *Appetite*. 2020;155:104816. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2020.104816>
28. Laborde S, Mosley E, Thayer JF. Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research - Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting. *Frontiers in Psychology*. 2017;8:213. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00213>
29. Del Valle-Mondragón L, Becerra-Luna B, Cartas-Rosado R, et al. Correlation between Angiotensin Serum Levels and Very-Low-Frequency Spectral Power of Heart Rate Variability during Hemodialysis. *Life*. 2022;12(7):1020. DOI: <https://doi.org/10.3390/life12071020>
30. Grässler B, Thielmann B, Böckelmann I, et al. Effects of Different Training Interventions on Heart Rate Variability and Cardiovascular Health and Risk Factors in Young and Middle-Aged Adults: A Systematic Review. *Frontiers in Psychology*. 2021;12:657274. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.657274>
31. Флейшман АН. Медленные колебания гемодинамики: теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике. Новосибирск: ГУП Академический научно-издательский производственно-полиграфический и книгораспространительский центр РАН "Издательство "Наука" Обособленное подразделение "Сибирская издательская фирма "Наука"; 1999.
32. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health*. 2017;5:258. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>

33. Young HA, Benton D. Heart-rate variability: a biomarker to study the influence of nutrition on physiological and psychological health? *Behavioural Pharmacology*. 2018;29(2-3):140-151. DOI: <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000383>

34. Gitler A, Vanacker L, De Couck M, et al. Neuromodulation Applied to Diseases: The Case of HRV Biofeedback. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(19):5927. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11195927>

35. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European Heart Journal*. 1996;17(3):354-381.

36. MacDonald EA, Rose RA, Quinn TA. Neurohumoral Control of Sinoatrial Node Activity and Heart Rate: Insight From Experimental Models and Findings From Humans. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:170. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00170>

37. Ernst G. Heart-Rate Variability-More than Heart Beats? *Frontiers in Public Health*. 2017;5:240. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00240>

38. Jarczok MN, Kleber ME, Koenig J, et al. Investigating the associations of self-rated health: heart rate variability is more strongly associated than inflammatory and other frequently used biomarkers in a cross sectional occupational sample. *PLoS ONE*. 2015;10(2):e0117196. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117196>

39. Hernández-Vicente A, Hernando D, Santos-Lozano A, et al. Heart Rate Variability and Exceptional Longevity. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:566399. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.566399>

References

1. De Oliveira Maranhão Pureza IR, da Silva Junior AE, Silva Praxedes DR, et al. Effects of time-restricted feeding on body weight, body composition and vital signs in low-income women with obesity: A 12-month randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*. 2021;40(3):759-766. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.06.036>

2. Tiwari R, Kumar R, Malik S, et al. Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability. *Current Cardiology Reviews*. 2021;17(5):74-83. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573403X16999201231203854>

3. Khan AA, Lip GYH, Shantsila A. Heart rate variability in atrial fibrillation: The balance between sympathetic and parasympathetic nervous system. *European Journal of Clinical Investigation*. 2019;49(11):e13174. DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.13174>

4. Hassya IA, Sahroni A, Rahayu AW, et al. The analysis of heart rate variability properties and body mass index in representing health quality information. *Procedia Computer Science*. 2022;197(12):135-142. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.procs.2021.12.127>

5. Bäck M, Yurdagul AJr, Tabas I, et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: Mediators and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Cardiology*. 2019;16(7):389-406. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0169-2>

6. Carandina A, Lazzeri G, Villa D, et al. Targeting the autonomic nervous system for risk stratification, outcome prediction and neuromodulation in ischemic stroke. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(5):2357. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22052357>

7. Barthelemy JC, Pichot V, Hupin D, et al. Targeting autonomic nervous system as a biomarker of well-ageing in the prevention of stroke. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022;14:969352. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.969352>

8. Jarczok MN, Jarczok M, Thayer JF, et al. editors. Work Stress and Autonomic Nervous System Activity. *Handbook of Socioeconomic Determinants of Occupational Health. Handbook Series in Occupational Health Sciences*. Springer: Cham; 2020. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-31438-5_27

9. Thayer JF, Mather M, Koenig J. Stress and aging: a neurovisceral integration perspective. *Psychophysiology*. 2021;58(7):1-15. DOI: <https://doi.org/10.1111/psyp.13804>

10. Tejero J, Shiva S, Gladwin MT. Sources of Vascular Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species and Their Regulation. *Physiological Reviews*. 2019;99(1):311-379. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2017>

11. Oliveira-Paula GH, Lacchini R, Tanus-Santos JE. Clinical and pharmacogenetic impact of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms on cardiovascular diseases. *Nitric Oxide - Biology and Chemistry*. 2017;63:39-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2016.08.004>

12. Raza ST, Singh SP, Rizvi S, et al. Association of eNOS (G894T, rs1799983) and KCNJ11 (E23K, rs5219) gene polymorphism with coronary artery disease in North Indian population.

African Health Sciences. 2021;21(3):1163-1171. DOI: <https://doi.org/10.4314/ahs.v21i3.25>

13. Bebyakova NA, Feliksova OM, Khromova AV, et al. Polymorphism -786T>C endothelial NO-synthase as a risk factor of arterial hypertension. *Human Ecology*. 2018;25(4):36-42. Russian. DOI: <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-4-36-42>

14. Da Silva RF, Trapé AA, Reia TA, et al. Association of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene polymorphisms and physical fitness levels with plasma nitrite concentrations and arterial blood pressure values in older adults. *PLoS ONE*. 2018;13(10):e0206254. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206254>

15. 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: <https://doi.org/10.4238/gmr16039708>

16. Tran N, Garcia T, Aniq M, et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) and the Cardiovascular System: in Physiology and in Disease States. *American Journal of Biomedical Science and Research*. 2022;15(2):153-177.

17. Król M, Kepinska M. Human Nitric Oxide Synthase-Its Functions, Polymorphisms, and Inhibitors in the Context of Inflammation, Diabetes and Cardiovascular Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;22(1):56. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22010056>

18. Zambrano LI, Pontes RB, Garcia ML, et al. Pattern of sympathetic vasomotor activity in a model of hypertension induced by nitric oxide synthase blockade. *Physiological Reports*. 2019;7(14):e14183. DOI: <https://doi.org/10.14814/phy2.14183>

19. Kopp-Scheinpflug C, Forsythe ID. Nitric Oxide Signaling in the Auditory Pathway. *Frontiers in Neural Circuits*. 2021;15:759342. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncir.2021.759342>

20. Travagli RA, Gillis RA. Nitric oxide-mediated excitatory effect on neurons of dorsal motor nucleus of vagus. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1994;266(1):G154-G160. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1994.266.1.G154>

21. Markos F, Snow HM, Kidd C, et al. Nitric oxide facilitates vagal control of heart rate via actions in the cardiac parasympathetic ganglia of the anaesthetised dog. *Experimental Physiology*. 2002;87(1):49-52. DOI: <https://doi.org/10.1113/eph8702303>

22. Khalafyan AA, Borovikov VP, Kalaydina GV. Probability theory, mathematical statistics and data analysis: Fundamentals of theory and practice on the computer. STATISTICS. EXCEL. Over 150 problem solving examples. Moscow: Lenand; 2017. Russian.

23. ALFRED (Allele Frequency Database) [Internet] [cited 2023 Feb 01] Available from: URL: <https://alfred.med.yale.edu/Alfred>

24. Database catalogs of single nucleotide polymorphisms (SNPedia). [Internet] [cited 2023 Feb 01]. Available from: URL: <https://www.snpedia.com/index.php/SNPedia>

25. Baevsky RM, Chernikova AG Evaluation of adaptive risk in the system of individual prenosological control. *Russian Physiological Journal*. 2014;100(10):1180-1194. Russian.

26. Yang Z, Liu H, Meng F, et al. The analysis of circadian rhythm of heart rate variability in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Research*. 2018;146:151-159. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.08.002>

27. Wu J, Pierart C, Chaplin TM, et al. Getting to the heart of food craving with resting heart rate variability in adolescents. *Appetite*. 2020;155:104816. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2020.104816>

28. Laborde S, Mosley E, Thayer JF. Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research - Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting. *Frontiers in Psychology*. 2017;8:213. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00213>

29. Del Valle-Mondragón L, Becerra-Luna B, Cartas-Rosado R, et al. Correlation between Angiotensin Serum Levels and Very-Low-Frequency Spectral Power of Heart Rate Variability during Hemodialysis. *Life*. 2022;12(7):1020. DOI: <https://doi.org/10.3390/life12071020>

30. Grässler B, Thielmann B, Böckelmann I, et al. Effects of Different Training Interventions on Heart Rate Variability and Cardiovascular Health and Risk Factors in Young and Middle-Aged Adults: A Systematic Review. *Frontiers in Psychology*. 2021;12:657274. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.657274>

31. Fleishman AN. Slow oscillations of hemodynamics: theory, practical application in clinical medicine and prevention. Novosibirsk: UP Akademicheskij nauchno-izdatel'skiy proizvodstvenno-poligraficheskij i knigorasprostranitel'skiy tsentr RAN "Izdatel'stvo "Nauka" Obosoblennoye podrazdeleniye "Sibirskaya izdatel'skaya firma "Nauka"; 1999. Russian.

32. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health*. 2017;5:258. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>

33. Young HA, Benton D. Heart-rate variability: a biomarker to study the influence of nutrition on physiological and psychological health? *Behavioural Pharmacology*. 2018;29(2-3):140-151. DOI: <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000383>

34. Gitler A, Vanacker L, De Couck M, et al. Neuromodulation Applied to Diseases: The Case of HRV Biofeedback. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(19):5927. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11195927>

35. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European Heart Journal*. 1996;17(3):354-381.

36. MacDonald EA, Rose RA, Quinn TA. Neurohumoral Control of Sinoatrial Node Activity and Heart Rate: Insight From Experimental Models and Findings From Humans. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:170. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00170>

37. Ernst G. Heart-Rate Variability-More than Heart Beats? *Frontiers in Public Health*. 2017;5:240. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00240>

38. Jarczok MN, Kleber ME, Koenig J, et al. Investigating the associations of self-rated health: heart rate variability is more strongly associated than inflammatory and other frequently used biomarkers in a cross sectional occupational sample. *PLoS ONE*. 2015;10(2):e0117196. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117196>

39. Hernández-Vicente A, Hernando D, Santos-Lozano A, et al. Heart Rate Variability and Exceptional Longevity. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:566399. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.566399>

Статья поступила в редакцию 30 января 2023 г.
Поступила после доработки 24 мая 2023 г.
Принята к печати 20 июня 2023 г.

Received 30 January 2023

Revised 24 May 2023

Accepted 20 June 2023

Информация об авторах

Ирина Николаевна Безменова, кандидат биологических наук, доцент, научный сотрудник лаборатории физиологии экстремальных состояний ФГБОУ НИЦ «Арктика» Дальневосточного отделения РАН, г. Магадан, Российская Федерация, E-mail: lependina_bel@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3251-5159>.

Инесса Владиславовна Аверьянова, доктор биологических наук, заведующий лабораторией физиологии экстремальных состояний, главный научный сотрудник ФГБОУ НИЦ «Арктика» Дальневосточного отделения РАН, г. Магадан, Российская Федерация, E-mail: inessa1382@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4511-6782>.

Information about the authors

Irina N. Bezmenova, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Researcher at the Laboratory of Physiology of Extreme Conditions, Arktika Scientific Research Center, Far East Branch of the Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia, E-mail: lependina_bel@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3251-5159>.

Inessa V. Averyanova, Doct. Sci. (Biology), Head of the Laboratory of Physiology of Extreme Conditions, Chief Researcher, Arktika Scientific Research Center, Far East Branch of the Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia, E-mail: inessa1382@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4511-6782>.