

Научная статья

УДК 616-092.6

DOI: 10.24412/2658-4255-2023-2-65-74



EDN: JEMEAD

Для цитирования:

Лемещенко А.В., Гурина О.И., Макаров А.Б., Берг Д.В. Патогенетическая оценка нарушения функции внешнего дыхания и её взаимосвязь с полиморфизмом гена *BDNF* у военнослужащих в экстремальных условиях Арктической зоны // Российская Арктика. 2023. Т. 5. № 2. С. 65–74. <https://doi.org/10.24412/2658-4255-2023-2-65-74>

Получена: 23.05.2023

Принята: 14.07.2023

Опубликована: 31.07.2023

For citation:

Lemeshchenko A.V., Gurina O.I., Makarov A.B., Berg D.V. Pathogenetic assessment of external respiratory function disturbance and its interrelation with *BDNF* gene polymorphism in military servicemen in extreme conditions of the Arctic zone. Russian Arctic, 2023, vol. 5, no. 2, pp. 65-74 (In Russian). <https://doi.org/10.24412/2658-4255-2023-2-65-74>

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование.

Исследование не имело спонсорской поддержки



ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И ЕЕ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА *BDNF* У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ

А.В. Лемещенко^{1*} , О.И. Гурина² , А.Б. Макаров^{1**} , Д.В. Берг¹ 

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

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

E-mail: *lav_1981@mail.ru, **m200@list.ru

Аннотация

Актуальность. До сегодняшнего времени этиопатогенез полярной гипоксии и её взаимосвязь с полиморфизмами генов до конца не изучены. **Целью** исследования является изучение патогенеза вентиляционных нарушений полярной гипоксии и их взаимосвязь с полиморфизмами генов у военнослужащих, проходящих военную службу в условиях Арктической зоны.

Материалы и методы. Обследовано 98 военнослужащих из арктического климатического пояса (выше 70°с.ш. 30-90°в.д.) и 94 человека из умеренного климатического пояса (50°с.ш. 30-90°в.д.) Военнослужащие из Арктики поделены на три группы: 1-я группа - 8 (8%) военнослужащих, стаж службы до 5 лет, 2-я группа - 21 (21%) человек - стаж от 5 до 10 лет, 3 группа - 70 (71%) лиц более 10 лет. Среднегодовые показатели атмосферного давления и температуры воздуха в климатических поясах рассчитывали на основании открытых архивных данных, полученных из ООО «Расписание погоды» gr5.ru. Сатурацию крови измеряли на пульсоксиметре «Berry BM1000B», индекс Тиффно и ОФВ₁ на спирометре «УСПЦ-01»; полиморфизм генов методом ПЦР на амплификаторе ДТ-Прайм.

Результаты. У военнослужащих в Арктической зоне выявлено снижение показателя сатурации крови на 1,1%, снижение уровня ОФВ₁ и индекса Тиффно на 13,9% и 7,2% соответственно в сравнении с лицами из умеренного климатического пояса (p<0,01). Показатель индекса Тиффно был снижен у военнослужащих с генотипом А/А гена *BDNF* (rs6265) (p <0,01).

Заключение. В Арктической зоне (выше 70°с.ш. 30-90°в.д.) у военнослужащих выявлен обструктивный тип вентиляционных нарушений и гипоксемия с инертностью долговременных защитно-приспособительных реакций на гипоксию и холод. Военнослужащие с генотипом А/А гена *BDNF* (rs6265) менее адаптированы к условиям полярной гипоксии и холоду в арктическом климатическом поясе.

Ключевые слова: Арктика, сатурация, *BDNF*, rs6265, полярная гипоксия, гипоксемия, функция внешнего дыхания, климат

PATHOGENETIC ASSESSMENT OF EXTERNAL RESPIRATORY FUNCTION DISTURBANCE AND ITS INTERRELATION WITH *BDNF* GENE POLYMORPHISM IN MILITARY SERVICEMEN IN EXTREME CONDITIONS OF THE ARCTIC ZONE

A.V. Lemeshchenko^{1*} , O.I. Gurina² , A.B. Makarov^{1**} , D.V. Berg¹ 

¹ Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, Russia

² National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology named after N.N. V.P. Serbian, Moscow, Russia

E-mail: *lav_1981@mail.ru, **m200@list.ru

Abstract

Relevance. To date, the etiopathogenesis of polar hypoxia and its relationship with polymorphisms genes have not been fully studied.

The aim of the study is to study the pathogenesis of ventilation disorders and polar hypoxia and their relationship with gene polymorphisms in military personnel serving in the Arctic zone.

Materials and methods. 98 servicemen from the Arctic climate zone (above 70°N 30-90°E) and 94 people from the temperate climate zone (50°N 30-90°E) were examined. into three groups: 1st group - 8 (8%) military personnel, length of service up to 5 years, 2nd group - 21 (21%) people - experience from 5 to 10 years, 3rd group - 70 (71%) persons over 10 years. The average annual indicators of atmospheric pressure and air temperature in climatic zones were calculated on the basis of open archival data obtained from LLC Weather Schedule rp5.ru. Blood saturation was measured on a Berry BM1000B pulse oximeter, Tiffno index and FEV₁ on a USPTs-01 spirometer; gene polymorphism by PCR on a DT-Prime amplifier.

Results. Military personnel in the Arctic zone showed a decrease in blood saturation by 1.1 %, a decrease in the level of FEV₁ and the Tiffno index by 13.9 % and 7.2 %, respectively, compared with persons from the temperate climate zone ($p < 0.01$). The Tiffno index was reduced in military personnel with the A/A genotype of the *BDNF* gene (rs6265) ($p < 0.01$).

Conclusion. In the Arctic zone (above 70°N 30-90°E) military personnel have an obstructive type of ventilation disorders and hypoxemia with inertia of long-term protective and adaptive reactions to hypoxia and cold. Servicemen with the A/A genotype of the *BDNF* gene (rs6265) are less adapted to the conditions of polar hypoxia and cold in the Arctic climate zone.

Keywords: Arctic, saturation, *BDNF*, rs6265, polar hypoxia, hypoxemia, respiratory function, climate

Введение

В связи с изменившейся внешнеполитической и экономической ситуацией в мире, перед Вооруженными Силами Российской Федерации стоят первоочередные задачи поддержания высокой мобилизационной и боевой готовности войск в разных климатических условиях [1]. При выполнении поставленных задач в Арктике военнослужащие подвергаются воздействию экстремальных климатогеофизических, экологических, психологических факторов среды и условий военного труда [1]. Наблюдаемые при этом изменения в организме военнослужащих запускают механизмы фенотипической адаптации на уровне разных функциональных систем. Одним из лимитирующих факторов адаптации человека к высоким широтам относится «полярная одышка», или «циркумпольный гипоксический синдром». Природа этого явления до конца не ясна [2, 3]. Однако более правильно рассматривать его как системное явление, связанное с изменениями не только внешнего дыхания, но и периферических механизмов транспорта кислорода, включая состояния эритроцитарных мембран и окислительных процессов в тканях [2, 3].

Генез полярной гипоксии сложен и до конца не изучен и, по представлению исследователей, может иметь несколько причин. Так, по мнению ряда авторов [4, 5], гипоксия на Крайнем Севере вызвана кислородной разреженностью воздуха при геомагнитных бурях. По мнению В.И. Хаснулина [6, 7] полярная гипоксия носит метаболический характер и связана с нарушением активности дыхательных ферментов. Некоторые исследователи [8, 9] приходят к выводу, что полярная гипоксия связана с погодной гипероксией, возникающей на фоне сочетания гипотермии с гипербарией, что обуславливает развитие экзогенной гипербарической гипероксической гипоксии на фоне патогенно высокого парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе. Это приводит к значительному повышению напряжения кислорода в различных тканях организма и ведет к окислительной деструкции внутриклеточных митохондриальных структур, что угнетает тканевое дыхание или снижает эффективность улавливания клеткой свободной энергии при биологическом окислении [10]. Другие

авторы [3, 6] утверждают, что полярная гипоксия связана с нарушением систем доставки кислорода к тканям, в первую очередь это связано с изменением структуры эритроцитарных мембран и скорости диффузии через них кислорода и углекислого газа. Одним из механизмов этого явления является активация процессов перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот, структурных компонентов эритроцитарных мембран, и ослабление в условиях северного стресса системы антиоксидантной защиты. Ряд авторов [3, 11] высказывает мнение, что полярная гипоксия обусловлена повышенным потреблением тканями кислорода, потенцированным повышением энергетического обмена и переключением с углеводного типа на липидный в ходе адаптации к холоду на фоне увеличенной продукции кортизола и адреналина.

Таким образом, генез полярной гипоксии сложен и до конца не изучен. С одной стороны он обусловлен экзогенными причинами, связанный с особенностями вдыхаемого воздуха, а также нарушениями в респираторной системе, приводящими к снижению поступления кислорода в легкие, с другой стороны с повреждением систем доставки кислорода к тканям, повышением кислородного запроса тканей. Изучение взаимоотношений между генотипом и фенотипом могут дать больше данных об эволюционных и механистических основах физиологической адаптации к гипоксии окружающей среды [12].

В условиях нормобарической гипоксии изменение температуры окружающей среды может напрямую влиять на конформацию и структуру белков, которые входят в состав клеточных мембран и обуславливают их проницаемость для различных ионов, формирующих мембранный потенциал [13, 14, 15]. Кодирование информации о структуре белковых ионных каналов рецепторов определяется различными вариантами полиморфного гена. Однако недостаточность молекулярно-генетических сведений о типах терморецепторов у людей с различными генотипами создает проблемы в понимании механизмов функциональной перестройки рецепторов, их активности и адаптации [15].

Целью исследования является изучение патогенеза вентиляционных нарушений и полярной гипоксии и их взаимосвязь с полиморфизмами генов у военнослужащих, проходящих военную службу в условиях Арктической зоны.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели обследовано 98 военнослужащих, проходящих военную службу в условиях арктического климатического пояса (выше 70° с.ш. 30-90° в.д.) в возрасте 28-40 лет ($35,0 \pm 6,6$). В группу сравнения вошли 94 военнослужащих из умеренного климатического пояса (50° с.ш. 30-90° в.д.) в возрасте 28-40 лет ($30,5 \pm 7,7$).

Военнослужащие, проходящие службу в арктическом климатическом поясе поделены на три группы исследования: 1-я группа представлена 8 (8%) военнослужащими, стаж службы которых составил до 5 лет, 2-я группа – 21 (21%) от 5 до 10 лет, 3 группа – 70 (71%) более 10 лет.

В целях объективизации анализа полученных результатов были исключены из исследования следующие:

- лица моложе 20 и старше 45 лет;
- с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (острыми и хроническими);
- с нервными и психическими заболеваниями (острыми и хроническими);
- лица с вредными привычками (курящие).

Исследование проводили одномоментно после подписания личного информированного согласия респондентами и одобрения независимого этического комитета при Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

Среднегодовые показатели атмосферного давления и температуры воздуха в климатических поясах рассчитывали на основании открытых архивных данных, полученных из ООО «Расписание погоды» rp5.ru.

Измерение показателя сатурации крови проводилось на пульсоксиметре «Berry VM1000B», Германия. Для диагностики нарушений вентиляционной способности легких использовался метод спирометрии, который проводился на спирометре «УСПЦ-01», МИТК-М, г. Москва «Спиро-спектр». Оценивались ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за 1 секунду) и индекс Тиффно (отношение ОФВ₁/ЖЕЛ).

По результатам предварительного анализа научной литературы и биоинформационного анализа однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) [16], нами были отобраны 9 полиморфизмов в 9 генах для исследования их взаимосвязи с отдельными показателями фенотипической адаптации личного состава ВС РФ в условиях Арктической зоны. Венозную кровь для выявления полиморфизма брали натощак в пробирки с

антикоагулянт – этилендиаминтетрауксусной кислотой. Экстракцию нуклеиновых кислот из цельной крови выполняли набором «Биолабмикс» для выделения геномной ДНК из клеток, тканей и крови. Для определения полиморфизмов методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени использовались наборы реагентов «Синтол» и «ТестГен» (Россия). Генотипирование образцов геномной ДНК исследуемых образцов проводилось в режиме реального времени на амплификаторе ДТ-Прайм (ДНК-Технология).

Технической базой для проведения математической и статистической обработки служил персональный компьютер Mac OS. Базу данных формировали в электронных таблицах при помощи программы Microsoft Excel 2019. Статистическую обработку данных производили с использованием IBM SPSS Statistics, версия 26. Проверка на соответствие нормальному распределению всех количественных показателей проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Значения количественных переменных приведены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Для качественных данных основной характеристикой являлось число объектов с данным конкретным значением критерия и проценты как относительное доленое выражение от общего числа объектов в группах по столбцу. Оценка значимости различий средних значений количественных показателей, имеющих нормальное распределение между двумя группами выполнялась при помощи t-теста Стьюдента с поправкой Уэлча, между тремя группами, произведена при помощи однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для переменных, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни (для 2-х групп) и тест Краскела-Уоллиса (для 3-х групп). Post-hoc сравнения не проводились. Проверка гипотезы о происхождении групп, сформированных по качественному признаку из одной и той же популяции, проводилась на основе построения таблиц сопряженности наблюдаемых и ожидаемых частот с применением критерия Хи-квадрат Пирсона. Для зависимых дискретных переменных использовалась регрессия Пуассона с представлением результатов в виде относительного риска с 95%-м доверительным интервалом. Различия признавались значимыми, если двусторонний показатель p-value был меньше 0,05.

Результаты

С целью выявления типа нарушения вентиляционных нарушений и гемической гипоксии были определены основные показатели функции внешнего дыхания и сатурация крови у военнослужащих разных климатических поясов (таблица 1).

Таблица 1.

Климатогеографические данные, показатели функции внешнего дыхания и сатурации крови у военнослужащих, проходящих военную службу в различных климатических поясах

Показатели	Климатический пояс		p
	Арктический	Умеренный	
Высота над уровнем моря, м	7	158	
Атмосферное давление, мм рт. ст., M ± SD	752 ± 4,8	747 ± 5,2	0,340
Температура воздуха, °C, M ± SD	-4,5 ± 9,6	7,4 ± 13,6	0,001
Относительная влажность воздуха, %, M ± SD	68 ± 14,1	74 ± 10,3	0,152
SpO2 (%), M ± SD	96,6 ± 1,4	97,7 ± 1,0	0,001
n (%)	Норма	83 (84,7)	0,001
	Артериальная гипоксемия	15 (15,3)	
ЖЕЛ (л), M ± SD	4,1 ± 0,8	5,3 ± 0,6	0,001
ОФВ ₁ (л), M ± SD	3,2 ± 0,7	3,6 ± 0,7	0,001
Индекс Тиффно (%), M ± SD	79,2 ± 17,3	84,5 ± 12,9	0,001

Как видно из таблицы 1, у военнослужащих, проходящих службу в Арктической зоне температура воздуха была снижена в 2,6 раза в сравнении с умеренным климатическим поясом при p < 0,01. Одновременно, наблюдалось уменьшение показателя сатурации крови на 1,1% в сравнении с группой из умеренной климатической зоны (p < 0,01) и у 15 лиц это значение находилось ниже нормы – 96%. Уровни ОФВ₁ и индекса

Тиффно были снижены у военнослужащих в Арктической зоне на 13,9% и 7,2% соответственно в сравнении с лицами из умеренной климатической зоны при $p < 0,01$. Причем, в арктическом климатическом поясе лица с показателем индекса Тиффно $< 77,9\%$ составили – 76 человек или 77,6%.

Показатели динамики нарушения функции внешнего дыхания в условиях полярной гипоксии у военнослужащих, проходящих военную службу в условиях арктического климатического пояса в зависимости от продолжительности военной службы представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Показатели функции внешнего дыхания у военнослужащих, проходящих службу в арктическом климатическом поясе в зависимости от продолжительности военной службы

Показатели		Продолжительность военной службы по группам			p
		<5 лет	5–10 лет	>10 лет	
ЖЕЛ (л), М ± SD		4,0 ± 0,9	3,9 ± 0,4	4,2 ± 0,9	0,103
ОФV ₁ (л), М ± SD		3,1 ± 0,9	3,1 ± 0,6	3,3 ± 0,7	0,466
Индекс Тиффно (%), М ± SD		78,2 ± 21,0	80,5 ± 16,9	79,0 ± 17,2	0,917
Градации снижения индекса Тиффно, n (%)	Умеренное (58,7 – 65,1%)	5 (62,5)	13 (61,9)	44 (63,8)	0,998
	Легкое (65,2 – 71,5%)	1 (12,5)	3 (14,3)	7 (10,1)	
	Очень легкое (71,6 – 77,8%)	0 (0,0)	1 (4,8)	2 (2,9)	
	Норма (>77,9%)	2 (25,0)	4 (19,0)	16 (23,2)	

Показатели функции внешнего дыхания (ОФV₁, индекс Тиффно) в группах военнослужащих разной продолжительности военной службы в Арктике достоверно не различались (табл. 2). Это указывает на то, что долгосрочная защитно-компенсаторная реакция организма человека инертна к полярной гипоксии и холоду. Предположительно, это связано с резкими сезонными климатогеофизическими колебаниями факторов окружающей среды при которых не успевают сформироваться долгосрочные защитно-компенсаторные реакции организма.

При исследовании выборки нами была проанализирована взаимосвязь 9 полиморфизмов генов с показателями функции внешнего дыхания в арктическом климатическом поясе (табл. 3).

Таблица 3.

Взаимосвязь полиморфизма генов с показателями функции внешнего дыхания у военнослужащих, проходящих службу в арктическом климатическом поясе

Показатели	Полиморфизмы генов			p
	BDNF (rs6265)			
	G/G	G/A	A/A	
ЖЕЛ (л), М ± SD	4,0 ± 0,8	4,2 ± 0,8	4,6 ± 0,9	0,289
ОФV ₁ (л), М ± SD	3,3 ± 0,7	3,2 ± 0,6	2,9 ± 1,0	0,424
Индекс Тиффно (%), М ± SD	82,5 ± 15,5	78,5 ± 16,8	63,6 ± 21,7	0,035
Патология индекса Тиффно, n (%) (<77,9%)	43 (43,9%)	29 (29,6%)	4 (4,0%)	0,007
	ACE (rs4646994)			
	I/I	I/D	D/D	
ЖЕЛ (л), М ± SD	3,8 ± 0,9	4,0 ± 0,8	4,3 ± 0,9	0,089
ОФV ₁ (л), М ± SD	3,0 ± 0,7	3,2 ± 0,7	3,5 ± 0,6	0,070
Индекс Тиффно (%), М ± SD	78,2 ± 18,5	78,9 ± 17,3	81,0 ± 16,3	0,775
Патология индекса Тиффно, n (%) (<77,9%)	23 (23,5%)	34 (34,7%)	19 (19,4%)	0,900

Показатели	Полиморфизмы генов			p
	ACTN3 (rs1815739)			
	C/C	C/T	T/T	
ЖЕЛ (л), M ± SD	4,2 ± 1,0	4,0 ± 0,8	3,8 ± 0,9	0,128
ОФВ ₁ (л), M ± SD	3,3 ± 0,7	3,2 ± 0,7	3,0 ± 0,8	0,251
Индекс Тиффно (%), M ± SD	78,0 ± 18,5	80,5 ± 16,0	78,9 ± 18,4	0,969
Патология индекса Тиффно, n (%) (<77,9%)	29 (29,6 %)	33 (33,7 %)	11 (11,2 %)	0,783
	HTR2A (rs6313)			
	C/C	C/T	T/T	
ЖЕЛ (л), M ± SD	4,2 ± 0,9	4,0 ± 0,6	4,0 ± 1,0	0,328
ОФВ ₁ (л), M ± SD	3,3 ± 0,8	3,2 ± 0,7	3,0 ± 0,7	0,595
Индекс Тиффно, M ± SD	78,9 ± 18,4	80,8 ± 15,7	74,9 ± 19,4	0,649
Патология индекса Тиффно, n (%) (<77,9%)	28 (28,6%)	38 (38,8%)	10 (10,2%)	0,343
	MCAD (rs11161510)			
	T/T	T/C	C/C	
ЖЕЛ (л), M ± SD	4,6 ± 0,9	4,1 ± 0,8	4,0 ± 0,9	0,078
ОФВ ₁ (л), M ± m	3,4 ± 0,9	3,1 ± 0,8	3,3 ± 0,6	0,347
Индекс Тиффно (%), M ± SD	74,2 ± 18,3	75,8 ± 17,9	81,8 ± 16,6	0,196
Патология индекса Тиффно, n (%) (<77,9%)	3 (3,1%)	25 (25,5%)	48 (49,0%)	0,159
	SCAD (rs2014355)			
	T/T	T/C	C/C	
ЖЕЛ (л), M ± SD	4,4 ± 0,8	3,9 ± 0,9	4,1 ± 0,8	0,533
ОФВ ₁ (л), M ± SD	3,3 ± 0,7	3,1 ± 0,7	3,3 ± 0,8	0,633
Индекс Тиффно (%), M ± SD	78,0 ± 17,1	80,4 ± 18,0	80,6 ± 16,8	0,687
Патология индекса Тиффно, n (%) (<77,9%)	37 (37,8%)	28 (28,6%)	11 (11,2%)	0,433
	NOS3 (rs1799983)			
	G/G	G/T	T/T	
ЖЕЛ (л), M ± SD	4,1 ± 0,8	4,2 ± 0,9	4,4 ± 0,9	0,777
ОФВ ₁ (л), M ± SD	3,2 ± 0,7	3,2 ± 0,8	3,4 ± 0,9	0,877
Индекс Тиффно (%), M ± SD	80,0 ± 15,4	78,6 ± 20,2	76,7 ± 10,2	0,569
Патология индекса Тиффно, n (%) (<77,9%)	40 (40,8%)	35 (35,7%)	4 (4,1%)	0,757
	FADS1 (rs174537)			
	A/A	A/C	C/C	
ЖЕЛ (л), M ± SD	3,9 ± 0,7	4,0 ± 0,8	4,3 ± 0,8	0,077
ОФВ ₁ (л), M ± SD	2,8 ± 0,7	3,2 ± 0,7	3,3 ± 0,7	0,056
Индекс Тиффно (%), M ± SD	73,4 ± 20,8	80,6 ± 14,6	79,7 ± 18,1	0,516
Патология индекса Тиффно, n (%) (<77,9%)	8 (8,2%)	27 (27,6%)	41 (41,8%)	0,664
	HIF1A (rs11549465)			
	C/C	C/T	T/T	
ЖЕЛ (л), M ± SD	4,1 ± 0,8	4,2 ± 0,7	4,9 ± 1,9	0,588
ОФВ ₁ (л), M ± SD	3,2 ± 0,7	3,1 ± 0,6	2,9 ± 0,1	0,414
Индекс Тиффно (%), M ± SD	80,1 ± 16,8	75,1 ± 19,5	64,1 ± 26,7	0,281

Показатели	Полиморфизмы генов			р
Патология индекса Тиффно, n (%) (<77,9%)	67 (68,4%)	8 (8,2%)	1 (1,0%)	0,522

Как видно из таблицы 3, у военнослужащих, проходящих военную службу в арктическом климатическом поясе, независимо от генотипов полиморфизма генов был выявлен бронхоспазм (индекс Тиффно <77,9 %) при дыхании холодным воздухом. Однако, достоверная разница показателя индекса Тиффно у носителей различных генотипов была выявлена только для полиморфизма гена rs6265 – нейротрофического фактора головного мозга *BDNF*. А именно, у военнослужащих с генотипом А/А гена *BDNF* (rs6265) показатель индекса Тиффно был снижен в сравнении с другими генотипами генов полиморфизма.

Для зависимых дискретных переменных применили регрессию Пуассона с представлением результатов в виде относительного риска развития обструктивного типа нарушения функции внешнего дыхания по индексу Тиффно с 95%-м доверительным интервалом (таблица 4).

Таблица 4.

Относительный риск развития обструктивного типа нарушения функции внешнего дыхания по индексу Тиффно в зависимости от полиморфизма генов у военнослужащих арктического климатического пояса

Генотипы	Относительный риск	95% доверительный интервал	р
<i>BDNF</i> (rs6265)			
G/G	1	-	-
G/A	0,951	0,907 – 0,997	0,036
A/A	0,770	0,705 – 0,84	0,001

У носителей генотипа G/A гена *BDNF* (rs6265) вероятность иметь низкий показатель индекса Тиффно ниже нормы равен 5%, а у генотипа А/А – 23% в сравнении с генотипом G/G (р <0,05), Данные значения указывают на более высокую частоту встречаемости нарушения функции внешнего дыхания по обструктивному типу у военнослужащих с генотипом А/А гена *BDNF* (rs6265) в условиях арктического климатического пояса.

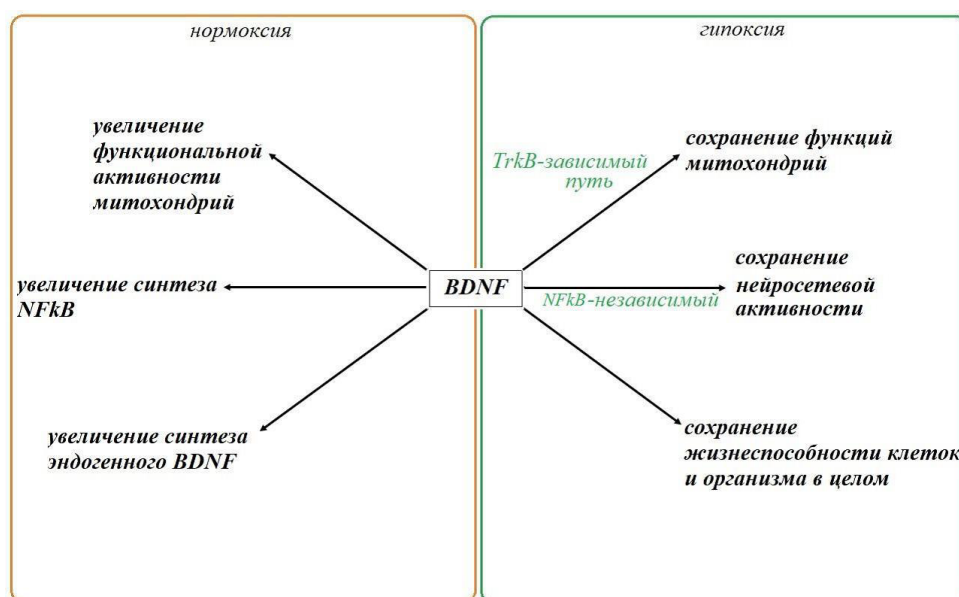


Рисунок 1. Потенциальная схема участия нейротрофического фактора головного мозга (*BDNF*) в реализации антигипоксического действия в клетках головного мозга [25]

Обсуждение

Полученные показатели функции внешнего дыхания указывают на наличие обструктивного типа нарушения вентиляции легких у военнослужащих, проходящих военную службу в арктическом климатическом поясе. По нашему мнению, этиологическим фактором в развитии полярной гипоксии у военнослужащих является бронхоспазм при дыхании холодным воздухом и как следствие снижение сатурации крови.

Ряд авторов [17, 18, 19] считает, что нормальная экспрессия гена *BDNF* влияет на оптимальное функционирование мозга, его устойчивость к стрессу и способность к адаптивной пластичности. Нейротрофины (экспрессируемые белки) могут выступать в качестве медиаторов пластичности, усиливая этот признак, который имеет решающее значение в адаптивных процессах, в том числе долгосрочных механизмах адаптации к полярной гипоксии. Среди химических веществ, потенциально способных контролировать уровень метаболизма клетки в условиях сниженного содержания кислорода, выделяется *BDNF*, который повышает устойчивость к действию острой гипобарической гипоксии и оказывает влияние на работу дыхательной цепи митохондрий посредством TrkB-сигнализации [20, 21]. По данным литературных источников, *BDNF* можно использовать в качестве антигипоксанта (рис. 1). Антигипоксический эффект реализуется за счет сохранения активности НАДН-зависимого пути окисления субстратов. Установлено что синтез эндогенного *BDNF* увеличивается на ранних сроках развития нейрон-глиальной сети, то есть в период активных метаболических процессов.

По литературным данным [22, 23, 24], ген *BDNF* может влиять на проходимость дыхательных путей, а именно регулировать сократимость гладкомышечных клеток бронхиального дерева. Экспрессируемый белок гена *BDNF* отвечал, как за нормальное функционирование дыхательных путей, так и за проявление гиперреактивности и ремоделирование бронхиального дерева при таких заболеваниях, как астма и хроническая обструктивная болезнь легких. По видимому, это связано с разновидностью полиморфизма гена *BDNF*.

Так, в нашем исследовании, военнослужащие с генотипом А/А гена *BDNF* (rs6265) менее адаптированы к условиям полярной гипоксии и холоду в арктическом климатическом поясе.

Выводы

1. В арктическом климатическом поясе у военнослужащих выявлен обструктивный тип вентиляционных нарушений и снижение сатурации крови, причиной которого, возможно, является бронхоспазм при дыхании холодным воздухом.

2. У военнослужащих различного срока службы в арктическом климатическом поясе (выше 70° с.ш. 30-90° в.д.) долговременные защитно-приспособительные реакции инертны к полярной гипоксии и холоду.

3. Военнослужащие с генотипом А/А гена *BDNF* (rs6265) менее адаптированы к условиям полярной гипоксии и холоду в арктическом климатическом поясе.

Список литературы:

1. Шестов А.В., Иванов Б.А., Бирюков М.А. Взаимосвязь показателей функционального состояния и работоспособности военнослужащих в процессе лыжного марша к Северному полюсу // Учен. записки ун-та им. П.Ф. Лесгафта. 2017. 12(154). С. 311-316.
2. Панин Л.Е. Человек в экстремальных условиях Арктики. Бюллетень СО РАМН. 2010. 30(3). С. 92-98.
3. Авцын А.П. Патология человека на Севере. 1985. Москва: Медицина. С 416.
4. Мартынюк В.С. Экспериментальная верификация электромагнитной гипотезы солнечно-биосферных связей // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». 2007. 20(59). С. 8-27.
5. Намгаладзе А.А. Математическое моделирование термосферных и ионосферных эффектов геомагнитной бури // Физика околоземного космического пространства. Мурманск: ПГИ, 2000. С. 336-360.
6. Хаснулин В.И. Современный взгляд на народную медицину Севера. Новосибирск: СО РАМН, 1999. 281с.
7. Хаснулин В.И. Введение в полярную медицину. Новосибирск: СО РАМН, 1998. 337 с.
8. Овчарова В.Ф. Гомеокинез в погодную гипоксию и гипероксию // Климат и здоровье человека: тез. докл. научн. конф. Л.: Гидрометеоиздат, 1988. 2. С. 142-149.

9. Исаев А.А. Экологическая климатология. Москва: Научный мир, 2003. 472 с.
10. Борисова С.В. Рекреационный потенциал северного Кавказа // Украинський гідрометеорологічний журнал. 2008. №3. С. 67-74.
11. Коган А.Б. Экологическая физиология человека. Ростов н/Д.: Изд-во Ростовского университета, 1990. 264 с.
12. Pamerter M.E., Hall J.E., Tanabe Y., Simonson T.S. Cross-Species Insights Into Genomic Adaptations to Hypoxia // *Front Genet.* 2020. Vol. 11. P. 743. doi: 10.3389/fgene.2020.00743. PMID: 32849780; PMCID: PMC7387696.
13. Козырева Т.В., Евтушенко А.А., Воронова И.П., Храмова Г.М., Козарук В.П. Влияние острого охлаждения на экспрессию генов термочувствительных TRP ионных каналов в гипоталамусе // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2017. 103(11). С. 1260-1269.
14. Wadood A., Ur Rehman A., Shams S., Khan M., Ur Rahman T., Jamal S.B., Khan A., Ahmad A., Ali F. Homology Modeling, Molecular Dynamic Simulation and Phylogenetic Analysis of Human Transient Receptor Potential Melastatin 1 (TRPM1) // *Int. J. Comput. Bioinfo. In Silico Model.* 2014. Vol. 3, № 3. P. 381-387.
15. Медведев А.А. Соколова Л.В. Особенности и механизмы температурной чувствительности (обзор) // *Журнал медико-биологических исследований.* 2019. Т. 7. №1. С. 92-105.
16. Сайт «Национальный центр биотехнологической информации». URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp> (дата обращения: 16.02.2021).
17. Рудницкая Е.А., Колосова Н.Г., Стефанова Н.А. Нейротрофическое обеспечение головного мозга в онтогенезе и при развитии нейродегенеративных заболеваний // *Вестник Московского университета.* 2016. Т. 16. №4. С. 72-82.
18. Yamada K., Mizuno M., Nabeshima T. Role for brain-derived neurotrophic factor in learning and memory // *Life Sci.* 2002. 70(7). P.735-744. doi: 10.1016/s0024-3205(01)01461-8
19. Pandey G.N., Dwivedi Y., Rizavi H.S. et al. Brain-derived neurotrophic factor gene and protein expression in pediatric and adult depressed subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010. 34(4). С. 645-651. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.03.003
20. Vedunova M.V., Sakharnova T.A., Mitroshina E.V., Shishkina T.V., Astrakhanova T.A., Mukhina I.V. Antihypoxic and neuroprotective properties of BDNF and GDNF in vitro and in vivo under hypoxic conditions // *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2014. 6(4). P. 38-47.
21. Astrakhanova T.A., Urazov M.D., Usenko A.V., Mitroshina E.V., Mishchenko T.A., Schelchkova N.A., Vedunova M.V. BDNF-mediated regulation of the brain mitochondria functional state in hypoxia // *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2018. 10(3). P. 88-94. doi.org/10.17691/stm2018.10.3.10
22. Prakash YS, Martin RJ. Brain-derived neurotrophic factor in the airways // *Pharmacol Ther.* 2014. 143(1). P. 74-86. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.02.006.
23. Guo Z, Liu L, Li S, Xu B, Xu Y, Li H. Effect of BDNF on airway inflammation in a rat model of COPD // *Exp Ther Med.* 2021. 22(4). 1116 p. doi: 10.3892/etm.2021.10550.
24. Braun A, Lommatzsch M, Neuhaus-Steinmetz U, Quarcoo D, Glaab T, McGregor GP, Fischer A, Renz H. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) contributes to neuronal dysfunction in a model of allergic airway inflammation // *Br J Pharmacol.* 2004. 141(3). P. 431-440. doi: 10.1038/sj.bjp.0705638.
25. Астраханова Т.А. Механизмы BDNF-опосредованной адаптации нервной системы к действию гипоксии: дис. ... канд. биол. наук: 03.03.01 / Татьяна Александровна Астраханова. Нижний Новгород, 2019. 102 с.

References:

1. Shestov A.V., Ivanov B.A., Biryukov M.A. Vzaimosvyaz' pokazatelej funkcional'nogo sostoyaniya i rabotosposobnosti voennosluzhashchih v processe lyzhnogo marsha k Severnomu polyusu. *Uchen. zapiski un-ta im. P.F. Lesgafta,* 2017, 12(154), pp. 311-316. (In Russian).
2. Panin L.E. Chelovek v ekstremal'nyh usloviyah Arktiki. *Byulleten' SO RAMN,* 2010, 30(3), pp. 92-98. (In Russian).
3. Авсун А.Р. Патология человека на Севере. Moscow, *Medicina,* 1985, 416 p. (In Russian).
4. Martynyuk V.S. Eksperimental'naya verifikaciya elektromagnitnoj gipotezy solnechno-biosfernyh svyazej. *Uchenye zapiski Tavricheskogo nacional'nogo universiteta im. V.I. Vernadskogo - Seriya «Biologiya, himiya»,* 2007, 20 (59), pp. 8-27. (In Russian).

5. Namgaladze A.A. Matematicheskoe modelirovanie termosfernnyh i ionosfernnyh effektov geomagnitnoj buri. Fizika okolozemnogo kosmicheskogo prostranstva. Murmansk, 2000, pp. 336-360. (In Russian).
6. Hasnuln V.I. Sovremennyy vzglyad na narodnuyu medicinu Severa. Novosibirsk, SO RAMN, 1999, 281 p. (In Russian).
7. Hasnuln V.I. Vvedenie v polyarnuyu medicinu. Novosibirsk, SO RAMN, 1998, p. 337. (In Russian).
8. Ovcharova V.F. Gomeokinez v pogodnuyu gipoksiyu i giperoksiyu. Klimat i zdorov'e cheloveka: tez. dokl. nauchn. konf. L., Gidrometeoizdat Publ., 1988, 2, pp. 142-149. (In Russian).
9. Isaev A.A. Ekologicheskaya klimatologiya. Moscow, Nauchnyj mir, 2003, p. 472. (In Russian).
10. Borisova S.V. Rekreativnyj potencial severnogo Kavkaza. Ukraïns'kij gidrometeorologichnij zhurnal, 2008, 3, p. 67-74.
11. Kogan A.B. Ekologicheskaya fiziologiya cheloveka. Rostov-on-Don., Publ. Rostovskogo universiteta, 1990, 264 p. (In Russian).
12. Pamerter M.E., Hall J.E., Tanabe Y., Simonson T.S. Cross-Species Insights Into Genomic Adaptations to Hypoxia. *Front Genet*, 2020, no. 11, 743 p. doi: 10.3389/fgene.2020.00743. PMID: 32849780; PMCID: PMC7387696.
13. Kozyreva T.V., Evtushenko A.A., Voronova I.P., Hramova G.M., Kozaruk V.P. Vliyanie ostrogo ohlazhdeniya na ekspressiyu genov termochuvstvitel'nyh TRP ionnyh kanalov v gipotalamuse. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*, 2017, 103(11), pp. 1260-1269. (In Russian).
14. Wadood A., Ur Rehman A., Shams S., Khan M., Ur Rahman T., Jamal S.B., Khan A., Ahmad A., Ali F. Homology Modeling, Molecular Dynamic Simulation and Phylogenetic Analysis of Human Transient Receptor Potential Melastatin 1 (TRPM1). *Int. J. Comput. Bioinfo. In Silico Model*. 2014, vol. 3, no 3, pp. 381-387.
15. Medvedev A.A., Sokolova L.V. Osobennosti i mekhanizmy temperaturnoj chuvstvitel'nosti (obzor). *ZHurnal mediko-biologicheskikh issledovanij*. 2019, 7(1), pp. 92-105. (In Russian).
16. Sajt "Nacional'nyj centr biotekhnologicheskoy informacii". (In Russian). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>. (accessed: 16.02.2021).
17. Rudnickaya E.A., Kolosova N.G., Stefanova N.A. Nejrotroficheskoe obespechenie golovnogo mozga v ontogeneze i pri razvitii nejrodegenerativnyh zabolevanij. *Vestnik Moskovskogo universiteta*, 2016, 16(4), pp. 72-82. (In Russian).
18. Yamada K., Mizuno M., Nabeshima T. Role for brain-derived neurotrophic factor in learning and memory. *Life Sci.*, 2002, 70(7), pp. 735-744, doi: 10.1016/s0024-3205(01)01461-8
19. Pandey G.N., Dwivedi Y., Rizavi H.S. et al. Brain-derived neurotrophic factor gene and protein expression in pediatric and adult depressed subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 34(4), pp. 645-651, doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.03.003
20. Vedunova M.V., Sakharnova T.A., Mitroshina E.V., Shishkina T.V., Astrakhanova T.A., Mukhina I.V. Antihypoxic and neuroprotective properties of BDNF and GDNF in vitro and in vivo under hypoxic conditions. *Sovremennye tehnologii v medicine*, 2014, 6(4), pp.38-47. (In Russian).
21. Astrakhanova T.A., Urazov M.D., Usenko A.V., Mitroshina E.V., Mishchenko T.A., Schelchkova N.A., Vedunova M.V. BDNF-mediated regulation of the brain mitochondria functional state in hypoxia. *Sovremennye tehnologii v medicine*, 2018, 10(3), pp. 88-94. (In Russian). doi.org/10.17691/stm2018.10.3.10
22. Prakash YS, Martin RJ. Brain-derived neurotrophic factor in the airways. *Pharmacol Ther.*, 2014, 143(1), pp. 74-86, doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.02.006.
23. Guo Z, Liu L, Li S, Xu B, Xu Y, Li H. Effect of BDNF on airway inflammation in a rat model of COPD. *Exp Ther Med.*, 2021, 22(4), pp. 1116, doi: 10.3892/etm.2021.10550.
24. Braun A, Lommatzsch M, Neuhaus-Steinmetz U, Quarcoo D, Glaab T, McGregor GP, Fischer A, Renz H. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) contributes to neuronal dysfunction in a model of allergic airway inflammation. *Br J Pharmacol*, 2004, 141(3), pp. 431-440, doi: 10.1038/sj.bjp.0705638.
25. Astrahanova T.A. Mekhanizmy BDNF-oposredovannoj adaptacii nervnoj sistemy k dejstviyu gipoksii: dis. ... kand. biol. nauk: 03.03.01 / Tat'yana Aleksandrovna Astrahanova, Nizhnij Novgorod, 2019, 102 p. (In Russian).