ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ УСТОЙЧИВОСТИ ЧЕЛОВЕКА К РАЗЛИЧНЫМ ЭКОЛОГО-ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМ ФАКТОРАМ

М. К. Ржепецкая

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия

GENETIC MARKERS AS AN INDICATOR OF HUMAN RESILIENCE TO VARIOUS ECOLOGICAL AND PROFESSIONAL FACTORS

M. K. Rzhepetskaya

S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry, Saint Petersburg, Russia

Резюме. Особенностью военно-профессиональной деятельности являются различные эколого-профессиональные факторы (гипоксия, жаркий или холодный климат, шум, вибрация, радиация, напряженная физическая деятельность и др.). Внедрение молекулярно-генетических методов в практику медицинского и профессионального отбора может существенно повысить эффективность подбора и рационального распределения людей по отдельным специальностям, оптимизировать работоспособность, сохранить здоровье, снизить затраты на восстановление, реабилитацию и (или) лечение специалистов (библ.: 58 ист.).

Ключевые слова: генетические маркеры, гипоксия, температура окружающей среды, устойчивость, утомление, физические нагрузки.

Статья поступила в редакцию 12.05.2017.

Summary. Various ecological and professional factors (hypoxia, a hot or cold climate, noise, vibration, radiation, intense physical activity, etc.) are peculiarities of the military activities. The introduction of molecular and genetic methods in medical practice and occupational selection can greatly improve the efficiency of selection and rational appointment of people into separate specialties, optimize working capacity, maintain human health, reduce the costs for rehabilitation and (or) specialists' treatment (bibliography: 58 refs).

Key words: ambient temperature, exercise, fatigue, genetic markers, hypoxia, resilience.

Article received 12.05.2017.

Основной задачей физиологии военного труда является изучение функций и механизмов регуляции организма военнослужащих в условиях профессиональной деятельности, поддержание их высокой работо- и боеспособности. Военно-профессиональная деятельность специалистов сопровождается воздействием различных эколого-профессиональных факторов. Среди них гипоксия, жаркий или холодный климат, шум, вибрация, напряженная физическая деятельность и др. [1].

Одним из возможных направлений сохранения здоровья и работоспособности в таких условиях может быть рациональное распределение военнослужащих по различным специальностям с учетом индивидуальной устойчивости их организма к экстремальным воздействиям, которая определяется как приобретенными, так и врожденными компонентами [2–4].

Приобретенная устойчивость (резистентность) заключается в расширении гомеостатического диапазона регулирования физиологических функций и резервных возможностей. Расширение гомеостатического диапазона обеспечивается механизмами адаптации: повышение максимального уровня функционирования физиологических систем происходит в процессе тренировки, а снижение базального уровня — за счет оптимизации системы регулирования и уменьшения напряжения в состоянии относительного покоя. Таким образом, происходит расширение нормы реакции, что является функциональной основой для высокой устойчивости человека к действию чрезвычайного раздражителя [5].

Врожденная устойчивость предопределяется геномом человека, который различен у всех людей, за исключением однояйцевых близнецов.

Определение врожденной индивидуальной устойчивости стало возможным с появлением стремительно развивающихся современных молекулярно-генетических методов. Высокоэффективные методы анализа генома в начале XXI в. позволили инициировать расшифровку генома человека и создать концепцию «генетического паспорта» [6].

Особенности геномов имеют популяционный, этнический и индивидуальный характер и обусловлены мутациями, приводящими к количественному и качественному генетическому полиморфизму [6].

Количественный генетический полиморфизм представлен факультативными элементами, на долю которых приходится более 50% всего генома.

Это микро- и минисателлитная ДНК, образующая тандемные повторы (Short Tandem Repeats), ретротранспозоны, повторы большей протяженности с вариабельной по нуклеотидному составу внутренней структурой (Variable Number Tandem Repeats). В последние годы благодаря новым методам ДНК-анализа (сравнительная геномная гибридизация, полногеномный скрининг ассоциаций) в геноме человека выявлено наличие полиморфизма по большим фрагментам ДНК (1–50 МгБ) — так называемое варьирующее число копий (Copy Number Variation).

Качественный генетический полиморфизм представлен преимущественно однонуклеотидными заменами — single nucleotide polymorphism (SNP). Общее число SNP во всем геноме человека оценивается величиной порядка $10–13 \times 10^6$. Предполагается, что около половины всех SNP (5 млн) приходится на смысловую часть генома. Именно эти замены нередко представляют собой аллельные варианты генов, ассоциированных с различными мультифакторными заболеваниями (МФЗ). Установлено, что SNP имеет выраженную этническую и популяционную специфику. Наследуемые полиморфные изменения генов играют решающую роль в определении уникального биохимического профиля каждого человека, в его наследственной устойчивости к воздействию различных факторов, а в конечном счете — предрасположенности к различным заболеваниям.

Выявлено, что около 1,5% болезней человека обусловлены мутациями отдельных генов, при этом точность диагностики таких наследственных болезней приближается к 100%. Все остальные заболевания (98,5%), в том числе сердечно-сосудистые, онкологические, психические и инфекционные, — результат сочетанного эффекта неблагоприятных внешних факторов и индивидуальных особенностей генома, делающих человека чувствительным к заболеванию [6]. Наряду с определением генома и SNP стало возможным решение и прикладных вопросов, касающихся выявления генетических основ индивидуальной устойчивости человека к различным неблагоприятным экзогенным (экогенетика), а также к эндогенным (фармакогенетика) факторам. В ходе таких исследований возникло представление о существовании «генов предрасположенности» (мутантные гены (аллели), которые совместимы с рождением и жизнью, но при определенных неблагоприятных условиях могут способствовать развитию того или иного заболевания) [7].

ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К РАЗЛИЧНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ

В настоящее время проведено сканирование ассоциаций около 300 различных МФЗ [8, 9], зарегистрировано сцепление 1640 SNP с 89 МФЗ [8, 10]. Однако множество таких ассоциаций в действительности оказывались случайными и могли быть определены только в результате повторного анализа, проведенного на других когортах больных с тем же МФЗ и других группах популяционного контроля. Около трети выявленных локусов ассоциированы с двумя, тремя и более заболеваниями. Многие МФЗ совпадают по большому числу генов, ассоциированных с различными аутоиммунными заболеваниями [11, 12].

В настоящее время уже имеются достаточно обоснованные данные о том, что «гены внешней среды» (гены *GSTPi*, *NAT-2*, *miEPOX* и др.) участвуют в возникновении ряда онкологических (рак легких, рак молочной железы) и неонкологических (хронический обструктивный бронхит, эмфизема легких, эндометриоз, болезнь Паркинсона) заболеваний [6, 13]. Выявлены SNP, определяющие болезнь Альцгеймера (*TOMM40-523*, *APOE4*), диабет 2-го типа (*PPARG*, *TCF7L2*, *KCNJ11*), старческую дегенерацию желтого пятна сетчатки (*CFH*), системную красную волчанку (*JRF5*), рак простаты (регион *JF1H*), сахарный диабет 1-го типа (*IL2RA*, *CD25*, *PTPN22*), аутоиммунный тироидит (*CTLA4*), болезнь Гиршпрунга (*RET*), болезнь Крона (*NOD2*, *CARD15*), ревматоидный артрит (*PTPN22*) [14, 15].

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ И УСТОЙЧИВОСТИ К РАЗЛИЧНЫМ ВОЗДЕЙСТВИЯМ

Несмотря на многочисленные исследования в области изучения взаимосвязей генов и SNP с МФЗ, малоизученными остаются взаимозависимости SNP с устойчивостью к факторам внешней среды (гипоксия, гипотермия, гипертермия и др.) и к профессиональным факторам (физические и психические нагрузки, монотония, утомление и др.).

Ранее, до появления современных молекулярно-генетических методов, устойчивость человека к эколого-профессиональным факторам определялась с помощью таких генетических маркеров как соматотип, хромосомный, гормональный маркер, группа крови, состав мышечных волокон, моторная асимметрия, моторное доминирование и индивидуальный профиль функциональной асимметрии [16–19].

Для практического удобства было предложено различать маркеры абсолютные и условные.

Абсолютные маркеры характеризуются наиболее высокой наследуемостью (коэффициент наследуемости приближается к 1,0). К ним относят: группу крови (системы AB0, MN и др.), скорость возникновения некоторых вкусовых ощущений, показатели кожных узоров пальцев (дерматоглифы), форму зубов (одонтоглифы), особенности хромосомных наборов и др.

Условные маркеры менее обусловлены наследственно (коэффициент наследуемости 0,80–0,95).

К ним относятся: соматотип человека, его темперамент (тип высшей нервной деятельности), доминирование правого или левого полушария, особенности сенсорной и моторной функциональной асимметрии и тип индивидуального профиля асимметрии, соотношение быстрых и медленных мышечных волокон в скелетных мышцах, гормональный статус и др. [20].

Наибольшая наследственная обусловленность выявлена для морфологических показателей, меньшая — для физиологических параметров и наименьшая — для психологических признаков [21].

Среди морфологических признаков наиболее выраженным оказалось влияние наследственности на продольные размеры тела, меньшим — на объемные размеры, еще меньшим — на состав тела [18].

Изучение степени наследуемости различных морфофункциональных показателей организма человека показало, что генетические влияния на них чрезвычайно многообразны. Они отличаются по срокам обнаружения, степени воздействия, стабильности проявления [19].

Генетическая обусловленность обнаружена для многих физиологических параметров, среди которых метаболические характеристики организма; аэробные и анаэробные возможности; показатели сердечно-сосудистой (значение показателей ЭКГ, систолический и минутный объем крови в покое, частота сердечных сокращений (ЧСС) при физических нагрузках, артериальное давление, объем и размеры сердца) и дыхательной (жизненная емкость легких и жизненный показатель, частота и глубина дыхания, минутный объем дыхания, длительность задержки дыхания на вдохе и выдохе, парциальное давление кислорода и оксида углерода в крови и альвеолярном воздухе) систем, показатели системы крови (уровень холестерина в крови, скорость оседания эритроцитов) и группа крови, иммунный статус, гормональный профиль и др. [22–26].

Многие нейродинамические, психофизиологические, психологические показатели, характеристики сенсорных систем также находятся под выраженным генетическим контролем: большая часть амплитудных, частотных и индексовых показателей электроэнцефалографии (ЭЭГ) (особенно α-ритм), статистические параметры взаимопереходов волн ЭЭГ, скорость переработки информации; моторная и сенсорная функциональная асимметрия, доминантность полушарий, темперамент, коэффициент интеллектуальности (IQ); пороги чувствительности сенсорных систем; дифференциация цветового зрения и дефекты цветовосприятия, нормальная и дальнозоркая рефракция, критическая частота слияния световых мельканий и др.

Однако для сложных двигательных навыков генетический фактор имеет меньшее значение, чем для простых, т. е. чем сложнее поведенческая деятельность человека, тем менее выражено влияние генотипа и больше — окружающей среды [19].

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ И УСТОЙЧИВОСТИ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ

В настоящее время генетическая детерминированность в наибольшей степени нашла отражение в прикладных вопросах спортивного отбора для оценки физических качеств человека и прогнозирования его спортивных возможностей. Известно, что успех в любой деятельности человека, в том числе и спортивной, на 75–80% зависит от его генотипа и лишь 15–20% успеха дают воспитание, обучение, тренировки и все другие средовые факторы [27].

Для достижения спортивных результатов мирового уровня необходима спортивная одаренность, а для достижения мировых рекордов — спортивная гениальность [28, 29]. Выявлено, что только 0,13% населения могут быть спортивно талантливыми, 7% популяции имеют очень низкий или очень высокий уровень развития двигательных способностей и 38% — средний [30]. В то же время среди олимпийских чемпионов только около 30% имеют уникальные спортивные возможности, 60% — средние, а 10% становятся олимпийскими чемпионами вопреки всему, не имея необходимых генетических возможностей, обладая волей и прикладывая старание [31].

В современной молекулярной генетике мышечной деятельности установлено 59 генов, полиморфизмы которых ассоциированы с высоким развитием аэробных характеристик, и 20 генов, связанных со скоростно-силовыми возможностями.

При анализе генетической предрасположенности к занятиям спортом необходимо учитывать уровень экспрессии генов — предикторов тренируемости физических качеств. Их активность в состоянии покоя может быть информативна для прогнозирования реакции разных систем организма на физические нагрузки [32].

В последнее десятилетие была разработана и апробирована молекулярно-генетическая диагностика развития физических качеств у спортсменов — впервые были изучены полиморфизмы генов *HIFIA*, *NFATC4*, *PPARA*, *PPARD*, *PPARG*, *PPARGC1A*, *PPARGC1B*, *PPP3R1*, *TFAM*, *UCP2*, *UCP3* и *VEGFA [3*3]. Показано, что вариации в этих генах ассоциированы с предрасположенностью к занятиям различными видами спорта, а также с аэробной работоспособностью, силовыми, антропометрическими, композиционными и эхокардиографическими показателями и уровнем двигательной подготовленности. Установлен суммарный вклад полиморфизмов 10 генов (*NFATC4*, *PPARA*, *PPARD*, *PPARGC1A*, *PPARGC1B*, *PPP3RI*, *TFAM*, *UCP2*, *UCP3* и *VEGFA*) в развитие и проявление

качества выносливости и полиморфизмов 4 генов (*HIFIA*, *PPARA*, *PPARG*, *PPARGC1B*) — в развитие и проявление скоростно-силовых качеств.

Генетически обусловленными показателями потенциала развития *аэробной выносливости* человека являются максимальное потребление кислорода (МПК) — интегральный показатель работоспособности всех систем, обеспечивающих организм кислородом и состав мышечных волокон. Следует отметить, что между МПК и «медленными» волокнами существует прямая связь: чем выше уровень МПК, тем больше в мышцах человека «медленных» волокон [26]. Состав мышц может являться достоверным признаком при определении спортивной пригодности уже начинающего спортсмена (у высококвалифицированных стайеров количество «медленных» волокон может достигать 85–90%).

Повышение МПК в процессе самой совершенной тренировки составляет не более 20–30% от исходного уровня. МПК — один из основных признаков, определяющих выбор вида спорта, требующего проявления максимальной аэробной выносливости.

Анаэробный механизм обеспечения мышечной деятельности также испытывает значительное влияние генетических факторов. Основным показателем анаэробной работоспособности является максимальный кислородный долг. Коэффициент наследуемости этого механизма может составлять до 90% и выше. У лиц, расположенных к спринту, количество «быстрых» волокон составляет 80–85%, а «медленных» — лишь 15–20%.

Более высокие анаэробные возможности (достоверно большая длительность задержки дыхания на вдохе и на выдохе) коррелировали со спецификой функциональной асимметрии — с достоверным преобладанием правого индивидуального профиля асимметрии (доминирование правой руки, правой ноги, правого глаза) [20].

Наиболее тренируемыми физическими качествами являются ловкость и общая выносливость (наследование в меньшей степени), а наименее тренируемыми — быстрота и гибкость (наследование в большей степени). Среднее положение занимает качество силы [34].

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ И УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ

Одним из ведущих факторов, лимитирующих спортивные показатели практически во всех видах спорта, является *гипоксия* [35]. Недостаток кислорода ведет к активации гена *HIF1A*, который, в свою очередь, запускает экспрессию гипоксия-зависимых генов — *ACE*, *eNOS*, *PAI-1*, *BDKRB2*, *EPO*, *VEGF* и *ENDT-1*. Высокие аэробные возможности определяются полиморфизмом гена *HIF1A–582C/T* [21]. Адаптация к гипоксии определяется и состоянием сердечно-сосудистой системы — гуморальными регуляторами артериального давления (АСЕ-фермент ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем) [36, 37], и состоянием системы транспорта кислорода (EPO — фактор эритропоэза и ангиогенеза, MB — транспорт кислорода в скелетных и сердечной мышцах) [38, 39].

Для жителей высокогорных регионов, которые живут в условиях пониженного атмосферного давления, сниженного парциального давления кислорода и углекислого газа в атмосферном воздухе, пониженной температуры атмосферного воздуха, генетически детерминированы повышенный основной обмен и скорость кровотока, повышенное количество эритроцитов и количество гемоглобина, расширенная грудная клетка. Выявлено, что адаптационные способности, присущие жителям высокогорных районов (тибетцы), обусловлены рядом генетических изменений, произошедших в гене *EPAS1*, который кодирует белок, отвечающий за формирование эритроцитов в крови [40].

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ И УСТОЙЧИВОСТИ К ТЕМПЕРАТУРЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

В доступных литературных источниках в меньшей степени представлены генетические маркеры устойчивости к температуре окружающей среды, хотя это один из факторов влияния на организм человека, имеющих первостепенное физиологическое значение. Аборигены, живущие как в холодных, так и в жарких регионах, реагируют соответственно на низкую и высокую температуру не так, как жители умеренного климатического пояса. Тепловая адаптация обусловлена совокупностью специфических физиологических изменений. Главными из них при высокой температуре окружающего воздуха являются усиление потоотделения, снижение температуры ядра и оболочки тела и уменьшение ЧСС при нагрузке по мере пребывания в условиях повышенной температуры. Было выявлено, что *TRPV1* и *TRPV3* ответственны за характер реагирования организма на высокую температуру [41]. Сотрудники лаборатории онтогенетики человека Томского университета и НИИ медицинской генетики, как и их коллеги из Калифорнийского университета, проводят исследования по определению генетических маркеров, связанных с процессом адаптации и с устойчивостью к холодному климату. Изучается генетический материал жителей Крайнего Севера, южных областей России, Казахстана и Киргизии. Уровень основного обмена у северных народов генетически определен — в среднем он в 1,5 раза выше, чем у европейцев. Это сопровождается повышенной концентрацией потовых желез на

лицах северян по сравнению с другими частями тела, что позволяет их организму терять меньше тепла. Секвестирование полных геномов представителей разных популяций и народов России предположительно даст возможность прогнозировать процесс адаптации организма человека к условиям среды и предупредить возможные срывы адаптационных процессов [42].

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ И УСТОЙЧИВОСТИ К РАДИОАКТИВНОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ

Развитие атомной промышленности и методов радиационной медицины приводит к расширению сферы контактов человека с источниками радиации. Реакция тканей и организма в целом на радиационное воздействие обусловлена взаимодействием целого ряда клеточных и молекулярных факторов. При хроническом радиационном воздействии невысокой мощности реакция тканей на одинаковые дозы радиации, а также тяжесть негативных последствий облучения варьируют на индивидуальном уровне [43]. Основные гены, определяющие радиочувствительность, относятся к системам репарации ДНК, апоптоза и окислительного стресса [43, 44]. Проведенные исследования позволили предположить возможное влияние генетического фактора на формирование индивидуальной радиорезистентности. Исследованные SNP-маркеры (rs 1801516 (ген *ATM*), rs 664677 (ген *ATM*), rs 1052133 (ген *OGG1*)) могут свидетельствовать об индивидуальной генетически обусловленной радиорезистентности и радиочувствительности [45].

Предварительная идентификация генетических маркеров потенциального персонала объектов использования атомной энергии может быть использована для определения круга тех лиц, привлечение которых к ликвидации последствий возможных радиационных аварий на объекте будет предпочтительным по сравнению со всеми остальными [46]. Однако недостаточно полные на сегодняшний день представления о степени меж- и внутрипопуляционной генетической вариабельности и об особенностях структурно-функциональной организации генома повышают вероятность установления ложных ассоциаций [47, 48]. Возможно наличие и других маркеров чувствительности тканей к радиационному воздействию. Тем не менее наличие достоверных отличий даже на уровне десятков образцов определяет целесообразность дальнейших исследований [45].

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ И УСТОЙЧИВОСТИ К УТОМЛЕНИЮ

Одним из основополагающих физиологических процессов является процесс утомления. В многочисленных исследованиях продемонстрирована связь между процессом утомления и уровнем концентрации нейромедиаторов (преимущественно серотонина и дофамина) [49–51]. Выявлено, что концентрация этих веществ зависит от наличия тех или иных полиморфизмов, ассоциированных с транспортировкой и утилизацией этих нейромедиаторов, а также с плотностью рецепторов для них. Показано, что высокая концентрация серотонина ведет к увеличению скорости развития утомления в связи с тем, что серотонин играет важную роль в процессе сна [52, 53]. Синтез серотонина в мозге происходит в основном в ядрах шва, которые иннервируют обширные области, включающие кору больших полушарий, гиппокамп, бледный шар, миндалину, гипоталамус. В связи с этим значительные изменения концентрации серотонина могут иметь воздействие на многие структуры мозга. Ядра шва также влияют на активность мотонейронов [54], и недостаток серотонина может приводить к ослаблению их активности [55].

Переносчик серотонина (*5-HT transporter gene*, *5-HTT*) играет важную роль в трансмиссии серотонина в головном мозге, а также во многих периферических тканях. Он удаляет серотонин из синаптической щели и определяет величину и продолжительность сигнала на постсинаптической мембране. Одним из наиболее изученных полиморфизмов является *5HTTLPR*. Обычно выделяют две аллели этого гена — короткую S и длинную L. При наличии одной или двух S-аллелей транскрипция *5-HTT* снижается на 60–70% в головном мозге и на 30–40% в лимфобластах по сравнению с гомозиготой по L-аллели [55, 56]. Длительная когнитивная нагрузка по-разному отражается на комплексе поведенческих и психофизиологических параметров у носителей различных полиморфизмов гена *5-HTT*. Носители LL-полиморфизма обладают большей резистентностью к развитию утомления по сравнению с носителями полиморфизмов LS и SS. Это утверждение основано на том, что LL-полиморфизм связан с большей транскрипцией *5-HTT*, что, в свою очередь, ведет к большей его концентрации в головном мозге и как следствие — к высокой скорости удаления серотонина из синаптической щели. Меньшая концентрация серотонина ассоциирована с меньшим развитием утомления [57].

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ И ДЕПРИВАЦИИ СНА

Интересны результаты работ, проведенных по исследованию генетических маркеров депривации сна. Только 1% жителей планеты (60 млн) для ночного отдыха достаточно 5–6 ч сна, и это не приводит к хронической усталости, повышению артериального давления, развитию болезней сердечно-сосудистой системы, ухудшению умственных способностей и пр. Оказалось, что именно у таких людей наблюдается мутация гена *DEC2*, которая снижает физиологическую потребность во сне [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В профессиональной подготовке сотрудников специальных подразделений Министерства обороны, Министерства чрезвычайных ситуаций, Министерства внутренних дел, Федеральной службы безопасности и других ведомств важную роль играют эколого-профессиональные факторы. Представленные материалы о взаимосвязи генетических маркеров и МФЗ, аэробных и анаэробных возможностей, физических качеств, устойчивости к гипоксии, переносимости высоких и низких температур, радиоактивного воздействия, процессов утомления и депривации сна демонстрируют актуальность использования генетических маркеров для оценки устойчивости организма специалистов этих ведомств к воздействию различных эколого-профессиональных факторов.

Однако многие специалисты предостерегают о преждевременности глобальных выводов. Объективная оценка предрасположенности к тому или иному виду деятельности должна быть основана на комплексных исследованиях, включающих определение и анализ молекулярно-генетических, морфологических, физиологических, психофизиологических и психологических критериев [32]. При интерпретации результатов генетического анализа следует учитывать, что генетические особенности индивидуума в значительной степени определяются принадлежностью к конкретным географическому региону, этнической группе, популяции. Известно, что на долю межпопуляционных отличий приходится 10–15% генетического разнообразия. Закономерности проявляются и в меньших масштабах (для континентальних и субконтинентальних групп популяций). Сила биологического эффекта генетического маркера (полиморфизма) определяется этно- или популяционно-специфическими факторами как генетической, так и негенетической природы (гаплотип, взаимодействие ген-ген и ген-среда) [58].

По мнению ряда исследователей, оценка наследственной склонности на основе анализа полиморфизмов не лишена оснований [32]. Но еще рано говорить о полной диагностике, потому что до сих пор не изучено влияние всех полиморфизмов на организм человека, отсутствуют комплексы полиморфизмов, специфичных для отдельных видов деятельности, не установлена индивидуальная значимость каждого из молекулярно-генетических маркеров в комплексной системе оценки, основанной на учете типа полиморфизма, его локализации в гене. Методически трудно отследить и установить влияние эпигенетических и посттрансляционных факторов, особенностей генного взаимодействия.

Внедрение молекулярно-генетических методов в практику медицинского и профессионального отбора может существенно повысить работоспособность и качество работ по назначению отдельных групп специалистов, получивших «генетический паспорт». Наличие такого паспорта позволит повысить эффективность подбора и рационального распределения людей по отдельным специальностям, оптимизировать работоспособность с прогнозированием ее пределов и адаптационных возможностей, что позволит сохранить здоровье, снизить затраты на восстановление, реабилитацию и (или) лечение специалистов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Sysoev V. N., Ganapol'skiy V. P., Myasnikov A. A., Blaginin A. A.* Physiology of military labor. Saint Petersburg: Lyubavich; 2011. 455. Russian (*Сысоев В. Н., Ганапольский В. П., Мясников А. А., Благинин А. А.* Физиология военного труда. СПб.: Любавич; 2011. 455).
2. *Avdyushenko S. A., Ganapol'skiy V. P., Rzhepetskaya M. K.* Physiological aspects of safety of professional activity. *Nauchnye trudy V S"ezda fiziologov SNG, V S"ezda biokhimikov Rossii, Konferentsii ADFLIM* [Scientific proceedings of the V Congress of physiologists of the CIS, the V Congress of biochemists of Russia, the Conference ADFLIM]. Acta Naturae. Special issue. 2016; 1: 187–8. Russian (*Авдюшенко С. А., Ганапольский В. П., Ржепецкая М. К.* Физиологические аспекты безопасности профессиональной деятельности. Научные труды V Съезда физиологов СНГ, V Съезда биохимиков России, Конференции ADFLIM. Acta Naturae. Спец. выпуск. 2016; 1: 187–8).
3. *Belyakov V. D., Zhuk E. G.* Military hygiene and epidemiology. Moscow: Meditsina; 1988. 320. Russian *(Беляков В. Д., Жук Е. Г.* Военная гигиена и эпидемиология. М.: Медицина; 1988. 320).
4. *Buntovskaya A. S., Nagibovich O. A., Peleshok S. A., Bolekhan V. N., Protasov O. V., Sheveleva V. S., Ivanov I. A.* Genetic passport as a diagnostic tool in the prognosis of diseases. Modern problems of health protection of servicemen. Saint Petersburg; 2016: 141–2. Russian (*Бунтовская А. С., Нагибович О. А., Пелешок С. А., Болехан В. Н., Протасов О. В., Шевелева В. С., Иванов И. А.* Генетический паспорт как диагностический инструмент в прогнозе заболеваний. Современные проблемы охраны здоровья военнослужащих. СПб.; 2016: 141–2).
5. *Mirrakhimov M. M., Vasil'ev N. V., Kolyada T. I.* About the mechanisms of the adaptation process. Immune homeostasis in extreme environmental conditions. Frunze: Ilym; 1985: 3–69. Russian (*Миррахимов М. М., Васильев Н. В., Коляда Т. И.* О механизмах адаптационного процесса. Иммунный гомеостаз в экстремальных природных условиях. Фрунзе: Илым; 1985: 3–69).
6. *Baranov V. S.* Polymorphism of genes, ecological diseases and predictive personalized medicine. Ekologicheskaya genetika. 2011; 9 (3): 33–46. Russian (*Баранов В. С.* Полиморфизм генов, экологические болезни и предиктивная персонализированная медицина. Экологическая генетика. 2011; 9 (3): 33–46).
7. *Baranov V. S.* The genetic passport — the basis of individual and predictive medicine. Saint Petersburg: N-L; 2009. 528.

Russian (*Баранов В. С.* Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: Н-Л; 2009. 528).
8. *Gabriel S. B., Schaffner S. F., Nguyen H.* The structure of haplotype blocks in the human genome. Science. 2002; 29 (5576): 2225–9.
9. *Hidalgo C. A. Blumm N., Barabási A. L., Christakis N. A.* A dynamic network approach to the study of human phenotype. PLoS Computational Biology. 2009; 5 (41): 11–4.
10. *Hindorff L. A., Sethupathy P., Junkins H. A., Ramos E. M.* Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. Proc. Natl. Acad. Sci USA. 2009; 106: 9362–7.
11. *Nippert I., Kristoffersson U., Schmidtke J., Kent A., Christianson A., Raouf R., Barreiro C.* Capacity building for the transfer of genetic knowledge into practice and prevention: Health care needs assessment for medical genetic services in middle- and lowincome nations. Medizinische Genetik. 2010; 22 (1): 188.
12. *Zhernakova A., van Diemen C. C., Wijmenga C.* Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune-related diseases. Nat. Rev. Genet. 2009; 10: 43–55.
13. *Meyer U., Zanger U. M.* Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1997; 37: 269–97.
14. *Brand A., Brand H., Baumen T. C.* The impact of genetics and genomics on public health. Eur. J. Hum. Genet. 2008; 16: 5–13.
15. *Furness P., Zimmern R. L., Wright C.* The evaluation of diagnostic laboratory tests and complex biomarkers. Summary of a Diagnostic Summit. 2008. Available at: http//www.phgfoundation.org/file/3998/ (accessed 15.04.2016).
16. *Bochkov N. P., Puzyrev V. P., Smirnikhina S. A.* Clinical genetics. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 592. Russian (*Бочков Н. П., Пузырев В. П., Смирнихина С. А.* Клиническая генетика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 592).
17. *Ibragimov A. I.* The number of Q-heterochromatin in the human genome as a constitutional feature. In: *Geneticheskiye markery v antropogenetike i meditsine: materialy 4-go Vsesoyuznogo simpoziuma* (Genetic markers in anthropogenetics and medicine: materials of the 4th all-Union Symposium). Khmelnytskyi; 1988: 115–118. Russian (*Ибрагимов А. И.* Количество Q-гетерохроматина в геноме человека как конституциональный признак. В сб.: Генетические маркеры в антропогенетике и медицине: материалы 4-го Всесоюзного симпозиума. Хмельницкий; 1988: 115–8).
18. *Nikityuk B. A., Savost'yanova E. B.* The human constitution: sports-morphological and biochronological aspects. In: *Chelovek v mire sporta*: *novye idei, tekhnologii, perspektivy*: *tez. dokl. mezhdunarodnogo kongressa* (Man in the world of sports: new ideas, technologies, prospects: tez. dokl. international congress). Moscow; 1998; 2: 410–3. Russian (*Никитюк Б. А., Савостьянова Е. Б.* Конституция человека: спортивно-морфологический и биохронологический аспекты. В сб.: Человек в мире спорта: новые идеи, технологии, перспективы: тез. докл. международного конгресса. М.; 1998; 2: 410–3).
19. *Sologub E. B., Taymazov V. A.* Sports genetics. Moscow: Terra-Sport; 2000. 127. Russian (*Сологуб Е. Б., Таймазов В. А.* Спортивная генетика. М.: Терра-Спорт; 2000. 127).
20. *Solodkov A. S., Sologub E. B.* Human physiology: general, athletic, age. Moscow: Olympia-Press; 2005. 528. Russian (*Солодков А. С., Сологуб Е. Б.* Физиология человека: общая, спортивная, возрастная. М.: Олимпия-пресс; 2005. 528).
21. *Shvarts V. B.* Medical and biological criteria of sports orientation and selection of children according to twin and longitudinal studies. D. Sc. thesis. Leningrad; 1991. Russian (*Шварц В. Б.* Медико-биологические критерии спортивной ориентации и отбора детей по данным близнецовых и лонгитудинальных исследований. Автореф. дис. … докт. мед. наук. Л.; 1991).
22. *Kots Ya. M.* Sports physiology. Moscow: Fizkul'tura i sport; 1998. 200. Russian (*Коц Я. М.* Спортивная физиология. М.: Физкультура и спорт; 1998. 200).
23. *Lekonzev E. V.* Genetic conditionality of some indicators of a person's physical abilities. Ph. D. thesis. Moscow; 2007. Russian (*Леконцев Е. В.* Генетическая обусловленность некоторых показателей физических способностей человека. Дис. … канд. биол. наук. М.; 2007).
24. *Moscatova A. K.* Selection of young athletes: genetic and physiological criteria. Moscow: GTSOLIFK; 1992. Russian (*Москатова А. К.* Отбор юных спортсменов: генетические и физиологические критерии. М.: ГЦОЛИФК; 1992).
25. *Ravich-Shcherbo I. V., Maryutina T. M., Grigorenko E. L.* Psychogenetics. Moscow: Aspekt Press; 2000. 447. Russian (*Равич-Щербо И. В., Марютина Т. М., Григоренко Е. Л.* Психогенетика. М.: Аспект Пресс; 2000. 447).
26. *Shvarts V. B., Khrushchev S. V.* Medico-biological aspects of sports orientation and selection. Moscow: Fizkul'tura i sport; 1984. 152. Russian (*Шварц В. Б., Хрущев С. В.* Медико-биологические аспекты спортивной ориентации и отбора. М.: Физкультура и спорт; 1984. 152).
27. *Mosse I. B.* Sport Genetics: yesterday, today, tomorrow. Trudy BGU. 2012; 7 (1): 56–8. Russian (*Моссэ И. Б.* Генетика спорта: вчера, сегодня, завтра. Труды БГУ. 2012; 7 (1): 56–8).
28. *Akhmetov I. I.* Molecular genetics of sport: monograph. Moscow: Sovetskiy sport; 2009. 268. Russian (*Ахметов И. И.* Молекулярная генетика спорта. М.: Советский спорт; 2009. 268).
29. *Platonov B. N.* The system of training athletes in the Olympic sport. General theory and its practical applications. Kiev: Olimpiyskaya literatura; 2004. 808. Russian (*Платонов В. Н.* Система подготовки спортсменов в олимпийском спорте. Общая теория и ее практические приложения. Киев: Олимпийская литература; 2004. 808).
30. *Kovar R.* The conception, structure and frequency of the sports talent in a population. Sport Kinetics. In: Theories of Human Motor Performance and their Reflections in Practice. Germany: Magdeburg; 1997: 96–7.
31. Sports genomics. Available at: http://www.indmed.ru/index/sports_genetics (accessed 05.05.2016). Russian (Геномика спорта. Доступен по: http://www.indmed.ru/index/sports_genetics (дата обращения 05.05.2016)).
32. *Akhmetov I. I., Il'in V., Drozdovskaya S.* Molecular-genetic markers in sports selection. Nauka v olimpiyskom sporte. 2013; 4: 26–31. Russian (*Ахметов И. И., Ильин В., Дроздовская С.* Молекулярно-генетические маркеры в спортивном отборе. Наука в олимпийском спорте. 2013; 4: 26–31).
33. *Akhmetov I. I.* Molecular-genetic markers of human physical qualities. D. Sc. thesis. Moscow; 2010. Russian (*Ахметов И. И.* Молекулярно-генетические маркеры физических качеств человека. Автореф. дис. … докт. мед. наук. М.; 2010).
34. *Chikurov A. I.* Sport orientation and selection.Scientific e-journal. Available at: http://www.magma-team.ru/biblioteka/biblioteka/sportivnaia-orientatciia-i-otbor-a-i-chikurov (accessed 15.04.2016). Russian (*Чикуров А. И.* Спортивная ориентация и отбор. Научный электронный журнал. Доступен по: http://www.magma-team.ru/biblioteka/biblioteka/sportivnaia-orientatciia-i-otbor-a-i-chikurov (дата обращения 15.04.2016).
35. *Mosse I. B., Gonchar A. L., Zhur K. B., Kundas L. A., Mosse K. A., Mosse N. I., Malachevich P. N., Semenyakov A. B.* Genetic markers of athletes' resistance to physical activity.

In: *Meditsina dlya sporta*: *materialy 1-go Vserossiyskogo kongressa* (Medicine for Sport: materials of the 1st all-Russian Congress). Moscow; 2011: 294–8. Russian (*Моссэ И. Б., Гончар А. Л., Жур К. В., Кундас Л. А., Моссэ К. А., Моссэ Н. И, Малашевич П. Н., Семеняков А. В.* Генетические маркеры устойчивости спортсменов к физическим нагрузкам. В кн.: Медицина для спорта: материалы 1-го Всероссийского конгресса. М.; 2011: 294–8).

36. *Astratenkova I. V., Komkova A. I.* Analysis of the polymorphism of ACE gene in athletes. In: *Rogozkin V. A.*, ed. Collection of scientific papers. Saint Petersburg: Federal'noye agenstvo po fysicheskoy kul'ture i sportu; 2006: 33–44. Russian (*Астратенкова И. В., Комкова А. И.* Анализ полиморфизма гена ACE у спортсменов. В кн.: *Рогозкин В. А.*, ред. Сборник научных трудов. СПб.: Федеральное агентство по физической культуре и спорту; 2006: 33–44).
37. *Dias R. G.* Genetic polymorphisms determining of the physicalperformance in elite athletes. Rev. Bras. Med. Esport. 2007; 13 (3): 186–92.
38. *Fernandez E., Duke A., Sevrioukova I.* Analysis of the Myoglobin Gene in Heart Disease. Human mutations. 1997; 9: 426–30.
39. *Wu J., Hu Y., Liu G.* SNP A79G in the second exon of the myoglobin gene in elite long distance runners. Br. J. Sports Med. 2005; 39: 781–2.
40. *Huerta-Sanchez E., Jin X., Bianba Z., Peter B. M.* Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA. Nature. 2014; 512 (7513): 194–7.
41. How the body senses a range of hot temperatures. Davis Health System. 2011. Available at: http://www.sciencedaily.com/releases/2012/03/120302083222.htm (accessed 5.05.2016).
42. *Ruzanova N.* Tomsk scientists will search for the gene "Siberians". Available at: http://www.rg.ru/2015/04/09/gen-anons.html (accessed 05.04.2016). Russian (*Рузанова Н.* Томские ученые будут искать ген «сибиряка». Доступен по: http://www.rg.ru/2015/04/09/gen-anons.html (дата обращения 05.04.2016).
43. *Crompton N. E., Shi Y. Q., Emery G .C., Wisser L., Blattmann H., Maier A., Li L., Schindler D., Ozsahin H., Ozsahin M.* Sources of variation in patient response to radiation treatment. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2001; 49 (2): 547–54.
44. *Svensson J. P. Stalpers L. J.* Analysis of gene expression using gene sets discriminates cancer patients with and without late radiation toxicity. PLoS Med. 2006; 3 (10): 422.
45. *Utkin K. V., Kofiadi I. A., Alekseev L. P., Abramov D. D., Bateneva E. I., Khaitov P. M.* Single nucleotide polymorphisms as markers of an individual response to chronic radiative forcing. Nuclear and radiation safety: scientific e-journal. Available at: http://www.secnrs.ru/publications/nrszine/4(62)-2011/Ut4.php. (accessed 28.04.2016). Russian (*Уткин К. В., Кофиади И. А., Алексеев Л. П., Абрамов Д. Д., Батенева Е. И., Хаитов Р. М.* Однонуклеотидные полиморфизмы как маркеры индивидуальной реакции на хроническое радиационное воздействие. Ядерная и радиационная безопасность: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.secnrs.ru/publications/nrszine/4(62)-2011/Ut4.php. (дата обращения 28.04.2016)).
46. *Utkin K. V., Kofiadi I. A., Bateneva E. I., Akleev A. V., Oradovskaya I. V., Ragimov A. A.* Establishment of genetic markers of resistance and sensitivity of a person to radiation exposure. Immynologiya. 2013; 2: 80–4. Russian (*Уткин К. В., Кофиади И. А., Батенева Е. И., Аклеев А. В., Орадовская И. В., Рагимов А. А.* Установление генетических маркеров устойчивости и чувствительности человека к радиационному воздействию. Иммунология. 2013; 2: 80–4).
47. *Tian C., Plenge R. M., Ransom M., Lee A., Villoslada P., Selmi C., Klareskog L.* Analysis and application of European genetic substructure using 300 K SNP information. PLoS Genet. 2008; 4 (1): 236–40.
48. *Sawyer S. L., Mukherjee N., Pakstis A. J., Feuk L., Kidd J. R.* Linkage disequilibrium patterns vary substantially among populations. Eur. J. Hum. Genet. 2005; 13 (5): 677–86.
49. *Blomstrand E.* Amino acids and central fatigue. Amino Acids. 2001; 20 (1): 25–34.
50. *Castell L. M.* The role of tryptophan in fatigue in different conditions of stress. Advances in Experimental Medicine and Biology. 1999; 467: 697–704.
51. *Davis J. M., Alderson N. L., Welsh R. S.* Serotonin and central nervous system fatigue: nutritional considerations. Am. J. Clin. Nutr. 2000; 72 (Suppl. 2): 573–8.
52. *Meeusen R., Watson P.* Amino acids and the brain: do they play a role in "central fatigue"? Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab. 2007; 17 (Suppl.): 37–46.
53. *Newsholme E. A., Blomstrand E.* Tryptophan, 5-hydroxytryptamine and a possible explanation for central fatigue. Advances in Experimental Medicine and Biology. 1995; 384: 315–20.
54. *Nicholls J. C., Martin A. R., Wallace B. C., Fuchs P. A.* From the neuron to the brain. Moscow: Editorial; 2003. 672. Russian (*Николлс Дж. Г., Мартин А. Р., Валлас Б. Дж., Фукс П. А.* От нейрона к мозгу. М.: Едиториал; 2003. 672).
55. *Polikanova I. S., Sysoeva O. V., Tonevitskiy A. G.* The connection of the serotonin transporter (5HTT) with the development of fatigue. Psikhologicheskiye issledovaniya. 2012; 5 (24): 7–10. Russian (*Поликанова И. С., Сысоева О. В., Тоневицкий А. Г.* Связь серотонинового транспортера (5HTT) с развитием утомления. Психологические исследования. 2012; 5 (24): 7–10).
56. *Murphy D. L, Lerner A., Rudnick G., Lesch K. P.* Serotonin transporter: Gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. Molecular and Clinical Psychobiology. 2004; 4 (2): 109–22.
57. *Pellegrino R. A., Kavakli I. H.* Novel BHLHE41 variant is associated with short sleep and resistance to sleep deprivation in humans. Sleep. 2014; 37 (8): 1327–36.
58. *Stepanov V. A.* Genomes, populations, diseases: ethnic genomics and personalized medicine. Acta Naturae (Russian version). 2010; 2 (4): 18–34. Russian (*Степанов В. А.* Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонифицированная медицина. Acta Naturae (русскоязычная версия). 2010; 2 (4): 18–34).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Ржепецкая Марина Кирилловна — старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела (обитаемости) научно-исследовательского центра, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, конт. тел.: +7(951)6614553, e-mail: marrje@rambler.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Rzhepetskaya Marina K. — senior researcher of the research Department (habitability) of the research center, S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, cont. phone: +7(951)6614553, e-mail: marrje@rambler.ru