

¹ Тюменский
государственный
медицинский
университет

² Тюменская
больница
Западно-Сибирского
медицинского
центра
ФМБА России

Генетические предикторы особенностей вегетативной регуляции в условиях Крайнего Севера

И.Н. Ахмедова^{1,2}, Т.Э. Вербих, к.м.н.^{1,2}, О.А. Кичерова, д.м.н.¹, А.Т. Алиев¹

Адрес для переписки: Илфира Наилевна Ахмедова, abubyackirova.ilfira@yandex.ru

Для цитирования: Ахмедова И.Н., Вербих Т.Э., Кичерова О.А., Алиев А.Т. Генетические предикторы особенностей вегетативной регуляции в условиях Крайнего Севера. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (21): 40–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-21-40-44

Актуальность. Работа в условиях Крайнего Севера (КС), в том числе вахтовым методом, связана со значительной нагрузкой на вегетативную нервную систему (ВНС), обеспечивающую адаптационные способности организма человека. Неблагоприятное внешнее воздействие в отсутствие должных механизмов адаптации ВНС может приводить к развитию заболеваний и расстройствам психоэмоциональной сферы у работников. Как известно, возможности вегетативной регуляции обусловлены также генетической предрасположенностью. Однако, на наш взгляд, в рамках донозологической диагностики и профилактических мероприятий у вахтовиков данному вопросу уделяется недостаточно внимания.

Цель – оценить генетические предикторы особенностей вегетативной регуляции в условиях Крайнего Севера.

Материал и методы. Проанализированы исследования, опубликованные в российских и международных научных библиотеках eLIBRARY, PubMed, CyberLeninka. В обзор включены основополагающие публикации с 1975 г. по настоящее время.

Результаты и выводы. Сформированы группы генов, представляющих наибольший интерес в аспекте изучения генетических предикторов особенностей функционирования ВНС в условиях Арктики: гены, участвующие в терморегуляции, гены, связанные с особенностями метаболизма жителей КС, ген, индуцируемый гипоксией, ген, отвечающий за сосудистый тонус, гены – регуляторы психоэмоционального состояния и ген нейротрофического фактора головного мозга. Учитывая данные генетические особенности вегетативной регуляции, можно прогнозировать адаптационные возможности работника в условиях КС и планировать проведение профилактических мероприятий.

Ключевые слова: вегетативная регуляция, ген адаптации, Арктика



Введение

Крайний Север (КС) представляет собой важную ресурсную базу промышленного развития России. На этой территории распространена практика вахтового метода работы, когда работники приезжают из других регионов страны. Однако множество природных факторов КС оказывает на организм человека ярко выраженное негативное воздействие. К неблагоприятным факторам проживания и труда относятся низкая температура воздуха, высокая скорость ветра и влажность воздуха, короткий световой день в течение большей части года, недостаток солнечной радиации, резкие перепады атмосферного давления, смена часового пояса и климатических условий в период вахты, особенности питания, длительное нахождение в закрытых помещениях. Кроме того, работа на КС сопровождается профессиональной высокоинтенсивной нагрузкой, существенно превышающей норму обычных условий труда [1]. Важнейшую роль в адаптации к таким условиям среды играет вегетативная нервная система (ВНС), обеспечивающая регуляцию работы внутренних органов и тесно связанная с психоэмоциональным состоянием. К.А. Газенкампф и соавт. выделили три синдрома вегетативных нарушений: синдром периферической вегетативной недостаточности (патология со стороны внутренних органов), ангиотрофоалгический синдром (изменения окраски и тургора кожи, отек) и психовегетативный синдром [2].

Как известно, расстройства вегетативной регуляции возникают вследствие нарушения адаптации под воздействием неблагоприятных внешних факторов, а адаптационные возможности обусловлены генетической предрасположенностью. Учитывая генетические особенности вегетативной регуляции, можно прогнозировать адаптационные возможности работника в условиях КС и планировать проведение профилактических мероприятий. Наибольший интерес в изучении генетических предикторов особенностей работы ВНС в условиях КС представляют гены, участвующие в терморегуляции, гены, связанные с особенностями метаболизма жителей КС, ген, индуцируемый гипоксией, ген, отвечающий за сосудистый тонус, гены – регуляторы психоэмоционального состояния и ген нейротрофического фактора головного мозга.

Материал и методы

Проанализированы исследования, опубликованные в российских и международных научных библиотеках eLIBRARY, PubMed, CyberLeninka. В обзор включены основополагающие публикации с 1975 г. по настоящее время.

Гены, связанные с адаптацией к низким температурам

Способность адаптироваться к изменениям условий окружающей среды, в том числе к низкой температуре, зависит от работы симпатического отдела

ВНС. В адаптации человека к низкой температуре важную роль играют холодовые рецепторы. Ген TRPM8, кодирующий белок, отвечает за холодовую чувствительность организма. Некоторые мутации в этом гене связаны с фенотипическими особенностями индивида, в частности с различной чувствительностью к холоду [3]. Люди с гомозиготным генотипом GG менее чувствительны к холоду за счет уменьшения теплоотдачи с дыханием и качественных изменений в жировом обмене [4]. Известно, что чукчи, проживающие в суровых условиях КС, отличаются от представителей центральноазиатских популяций частотой аллелей и гаплотипов гена TRPM8, что может быть связано с их адаптацией к холоду [5, 6].

В адаптации к низким температурам также имеет значение ген ACTN3, кодирующий белок альфа-актинин-3. Данный белок экспрессируется в быстро сокращающихся волокнах скелетных мышц и отсутствует у 1,5 млрд человек во всем мире из-за гомозиготности по бессмысленному полиморфизму в ACTN3 (R577X). Распространенность аллели 577X возросла по мере того, как население перемещалось на территории с более холодным климатом. В связи с этим предполагается наличие связи между дефицитом альфа-актинина-3 и лучшей переносимостью низкой температуры. Люди, у которых отсутствует альфа-актинин-3 (XX), лучше поддерживают температуру тела во время погружения в холодную воду за счет изменений в термогенезе скелетной мускулатуры.

В исследовании V.L. Wyckelsma и соавт. представлен механизм положительного отбора аллели X ACTN3 в холодном климате и подтверждена ключевая роль поперечно-полосатой мускулатуры в термогенезе во время воздействия низкой температуры [7]. Однако в исследовании Б.А. Малярчука и соавт. выявлено снижение частоты аллели 577X альфа-актинина-3 (rs1815739-T) в популяциях коренного населения (коряки, чукчи, эвены). Это опровергает утверждение о том, что в северных популяциях следует ожидать увеличения частоты данной аллели исходя из предположений некоторых авторов [8].

Вазоконстрикция и вазодилатация сосудов в результате работы гладкой мускулатуры также относятся к процессам, связанным с акклиматизацией к холоду. A. Cardona и соавт. установили, что одним из генов, участвующих в этих процессах, является PRKG1 [9]. Белки PRKG выполняют ряд важных функций: играют центральную роль в регуляции сердечно-сосудистых и нейрональных процессов, расслабляют тонус гладких мышц, предотвращают агрегацию тромбоцитов и модулируют рост клеток. Они также действуют как медиатор сигнального пути «оксид азота – циклический гуанозинмонофосфат». Достоверные данные о частоте сердечных сокращений у сибиряков отсутствуют, но известно, что воздействие низкой температуры ведет к повышению артериального давления [10]. Таким

образом, эффективная регуляция работы сердечно-сосудистой системы в условиях холодного климата может рассматриваться в качестве адаптивного механизма у коренных сибиряков.

Разобщающий белок 1 (UCP1), кодируемый геном UCP1, защищает млекопитающих от переохлаждения и нарушений метаболической регуляции [11]. Данный белок участвует в высвобождении энергии в виде тепла без синтеза аденозинтрифосфата за счет разобщения окислительного фосфорилирования [12]. Следовательно, ген UCP1 также может рассматриваться как ген, отвечающий за адаптацию живых организмов к холоду.

Гены, ассоциированные с особенностями метаболизма жителей Крайнего Севера

Традиционная диета коренного населения северо-востока Азии (эскимосов, чукчей и коряков) содержит много жирных кислот, что предполагает изменения в метаболизме липидов. В исследовании Б.А. Мальярчука и соавт. обнаружены новые варианты генов (ABHD6, OSPL3, NCOA2, LRP10, PTTG, 2GK2, TTN), ответственных за энергетический и липидный обмен, что, вероятно, связано с адаптацией коренного населения КС к особенностям северной диеты и экстремальным условиям среды [13].

Ген ENPP7 кодирует выработку фермента, участвующего в переваривании жирной животной пищи. Несмотря на значительное употребление такой пищи коренными и пришлыми жителями, уровень холестерина и липопротеинов низкой плотности в крови у коренного населения ниже, чем у приезжих. Скорее всего это обусловлено генетическими особенностями коренного населения [14].

Ген, индуцируемый гипоксией

Сроки наступления, длительность и выраженность положительного эффекта адаптации обусловлены генетическими особенностями человека [15]. Одним из ключевых генов адаптации к недостатку кислорода является фактор, индуцируемый гипоксией (HIF1A). Установлено, что одноименный фактор транскрипции HIF1A активирует более 100 генов. Это опосредованно отражается на регуляции энергетического обмена, гомеостаза железа, баланса про- и антиоксидантов в клетках, активации ангиогенеза и ингибиторов апоптоза [16].

Таким образом, изучение уровня HIF1A и его генетических изменений может помочь в разработке эффективных методов лечения заболеваний, связанных с гипоксией, у работников КС.

Гены – предикторы развития заболеваний в условиях Крайнего Севера

Выявлены гены, которые могут быть связаны с наиболее частыми заболеваниями у работников КС: гены, участвующие в регуляции артериального давления и увеличивающие риск развития артериальной

гипертензии (ACE, ADRB1, ADD1, AGT, NOS3), гены, способствующие развитию нарушений метаболизма липидов (APO, CETP, LPL, FADS), гены-кандидаты инсулиннезависимого сахарного диабета (KCNJ11, PPARG) [17]. Указанные гены можно исследовать с целью определения рисков развития заболеваний, а также для проведения своевременной профилактики болезней, к которым у работников КС имеется предрасположенность.

Ген, отвечающий за вегетативную регуляцию тонуса сосудов

Ген NOS3 кодирует фермент синтазу оксида азота (COA), способствующий образованию мощного вазодилатора NO из L-аргинина [18]. Роль оксида азота в организме многогранна. В частности, он участвует в физиологических и патологических процессах органов и систем (гипертензия, сердечная недостаточность, атеросклероз, нейродегенеративные заболевания, сахарный диабет, сепсис, тромбоз), в работе симпатического и парасимпатического отделов ВНС [19]. Оксид азота уменьшает активность симпатических ядер и увеличивает активность центральных блуждающих мотонейронов, тем самым сокращая сердечные ответы на симпатическую стимуляцию. Однако вариабельность сердечного ритма отражает регуляцию не только вегетативного баланса, но и артериального давления, сосудистого тонуса и газообмена, что помогает организму приспосабливаться к психоэмоциональным и экологическим факторам. Дисбаланс активности ВНС в ответ на воздействие факторов риска создает предпосылки развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Однонуклеотидная замена тимина цитозином (C) в гене NOS3 приводит к меньшей активности фермента COA и сниженному синтезу NO, что увеличивает вероятность возникновения длительного коронарноспазма.

Показано, что наличие даже одной аллели NOS3*С в генотипе может привести к повышенной активности симпатического отдела ВНС, а следовательно, к более частому сердечному ответу. Описан также показатель очень низкочастотной составляющей общей мощности спектра кардиоритма, который указывает на снижение функций эндотелиальной COA, что может быть использовано в качестве предиктора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [20].

Ген, отвечающий за психоэмоциональные нарушения

Условия КС могут негативно отражаться на психоэмоциональном состоянии работников. В литературе описана роль генов COMT G и COMT AG, HTR2A и HTR2C в развитии депрессии и повышенной тревожности [21, 22]. Полиморфизмы генов опиоидного рецептора 1 OPRM1 и OPRK1 могут быть связаны с изменением болевой чувствительности и аддиктивным поведением [23]. Кроме того, установлена



связь гена OPRM1 с шизофренией, апатией и социальной ангедонией, а изменения в гене OPRK1 ассоциированы с увеличением неспецифических самоповреждений у взрослых [24]. Таким образом, варианты данных генов можно рассматривать как предикторы развития невротических и психических расстройств у работников уже на субклиническом уровне.

Ген нейротрофического фактора головного мозга

В механизмах адаптации важную роль играют нейротрофические факторы (BDNF), которые представляют собой семейство полипептидов, участвующих в регуляции роста, развития, дифференцировки и выживания нейронов [25]. В исследованиях показано, что дисфункция нейропластичности, осуществляемая BDNF, способствует развитию нейродеструктивных и психических расстройств. Так, у пациентов с депрессией наблюдается сниженный уровень BDNF в сыворотке и гиппокампе, который восстанавливается при длительном приеме антидепрессантов [26]. Генетические и психологические тесты двух групп мужчин, работавших в различных климатических условиях, показали, что вариант

Val/Val гена BDNF может свидетельствовать об оптимальной адаптации к экстремальным условиям. В то же время у мужчин с генотипом Met/Met, характеризующимся сниженным уровнем BDNF, возрастает риск возникновения депрессии в условиях северных широт. Таким образом, показана связь между полиморфизмом гена BDNF и способностью к адаптации в условиях КС [27].

Заключение

Анализ данных литературы продемонстрировал, что существует ряд генетических предикторов особенностей работы ВНС в условиях Арктики. Качество профессиональной деятельности работников на производствах в условиях КС напрямую связано с адаптационными возможностями ВНС. Неблагоприятные условия КС создают предпосылки развития вегетативных нарушений и способствуют развитию заболеваний у работников. Исследование генов, отвечающих за вегетативную регуляцию, позволит улучшить прогнозирование возможной работы в условиях КС и спланировать проведение профилактических мероприятий. *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Хабилов К.Р. Работа в условиях Крайнего Севера. Форум молодых ученых. 2020; 1 (41): 665–668.
2. Газенкамф К.А., Доморацкая Е.А., Дмитренко Д.В. Генетические предикторы развития вегетативной дисфункции. Доктор.Ру. 2023; 22 (6): 54–59.
3. Бабенко В.Н., Исакова Ж.Т., Талайбекова Э.Т. и др. Полиморфизм гена TRPM8 в кыргызской популяции: возможная связь с высокогорной адаптацией. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2015; 19 (5): 630–637.
4. Козырева Т.В., Воронова И.П. Вовлечение нейрогенного уровня регуляции в процессы поддержания температурного гомеостаза организма на холоде. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2014; 18 (4): 1100–1109.
5. Потапова Т.А., Юдин Н.С., Пилипенко И.В. Ассоциация полиморфизма гена холодового рецептора TRPM8 с липидными показателями крови и антропометрическими параметрами у шорцев. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011; 151 (2): 223–226.
6. Потапова Т.А., Юдин Н.С., Бабенко В.Н. и др. Полиморфизм гена холодового рецептора TRPM8 в этнических группах Сибири и Дальнего Востока. Информационный вестник ВОГиС. 2008; 12: 749–754.
7. Wyckelsma V.L., Venckunas T., Houweling P.J., et al. Loss of α -actinin-3 during human evolution provides superior cold resilience and muscle heat generation. Am. J. Hum. Genet. 2021; 108 (3): 446–457.
8. Малиярчук Б.А., Деренко М.В., Денисова Г.А. R577х-полиморфизм альфа-актинина-3 в популяциях человека на северо-востоке Азии. Экологическая генетика. 2017; 15 (1): 50–56.
9. Cardona A., Pagani L., Antao T., et al. Genome-wide analysis of cold adaptation in indigenous Siberian populations. PLoS One. 2014; 9 (5): e98076.
10. LeBlanc J., Dulac S., Cote J., et al. Autonomic nervous system and adaptation to cold in man. J. Appl. Physiol. 1975; 39 (2): 181–186.
11. Xue K., Wu D., Wang Y., et al. The mitochondrial calcium uniporter engages UCP1 to form a thermoprotector that promotes thermogenesis. Cell Metabolism. 2022; 34 (9): 1325–1341.e6.
12. Праведникова А.Э., Керчев В.В., Ларина С.Н. Связь однонуклеотидных полиморфизмов гена UCP1 с кардиометаболическими заболеваниями. Фармакогенетика и фармакогеномика. 2017; 2: 44–45.
13. Малиярчук Б.А., Деренко М.В. Полиморфизм генов карнитин-ацилтрансфераз у коренного населения Сибири. Экологическая генетика. 2017; 15 (4): 13–18.
14. Кривошецов С.Г. Труд и здоровье человека в Арктике. Журнал медико-биологических исследований. 2016; 4: 84–93.
15. Моссэ И.Б., Гончар А.Л., Кухтинская Л.В. Генетические маркеры устойчивости организма к гипоксии. Молекулярная и прикладная генетика. 2010; 11: 74–82.

16. Жукова А.Г., Казицкая А.С., Сазонтова Т.Г. и др. Гипоксией индуцируемый фактор (HIF): структура, функции и генетический полиморфизм. Обзор. Гигиена и санитария. 2019; 7: 723–728.
17. Безменова И.Н. Выбор информативных генетических маркеров для оценки адаптационного потенциала жителей-северян (обзор). Здоровье населения и среда обитания. 2023; 31 (1): 7–12.
18. Сиверина А.В., Скородумова Е.А., Костенко В.А. и др. Связь клинической картины инфаркта миокарда, ассоциированного с кардиоренальным синдромом, с полиморфизмом гена NOS3 и системной воспалительной реакцией. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2018; 10 (4): 15–22.
19. Колпаков В.В., Беспалова Т.В., Томилова Е.А. и др. Физиологическая норма и донозологическая диагностика различных форм патологии. Медицинская наука и образование Урала. 2011; 12 (2): 80–85.
20. Безменова И.Н., Аверьянова И.В. Варианты полиморфизма гена NOS3 и основные характеристики вариабельности сердечного ритма у жителей-северян. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023; 9 (4): 486–499.
21. Brummett B.H., Kuhn C.M., Boyle S.H., et al. Cortisol responses to emotional stress in men: association with a functional polymorphism in the 5HTR2C gene. Biol. Psychol. 2012; 89 (1): 94–98.
22. Avery B.M., Vrshek-Schallhorn S. Nonsynonymous HTR2C polymorphism predicts cortisol response to psychosocial stress I: effects in males and females. Psychoneuroendocrinology. 2016; 70: 134–141.
23. Кибитов А.А., Меркулова Т.В., Мазо Г.Э. Полиморфизмы генов OPRM1, OPRK1 и DCC и несуицидальные самоповреждения у взрослых. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023; 123 (12): 116–123.
24. Алфимова М.В., Коровайцева Г.И., Кондратьев Н.В. Анализ роли генов опиатных рецепторов OPRD1 и OPRM1 в развитии апатии при шизофрении. Генетика. 2019; 55 (7): 844–848.
25. Балакчина А.И., Каладзе Н.Н., Гордиенко А.И. и др. Адаптивный потенциал и нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) у доношенных новорожденных. Вестник физиотерапии и курортологии. 2022; 28 (3): 40–45.
26. Левчук Л.А., Вялова Н.М., Михалицкая Е.В. и др. Роль BDNF в патогенезе неврологических и психических расстройств. Современные проблемы науки и образования. 2018; 6: 58.
27. Спивак И.М., Жекалов А.Н., Спивак Д.Л. и др. Роль полиморфных вариантов гена нейротрофического фактора BDNF в процессах активной адаптации к экстремальным условиям и предполагаемой индивидуальной продолжительности жизни. Известия Российской военно-медицинской академии. 2023; 42 (3): 293–301.

Genetic Predictors of Features of Vegetative Regulation in the Far North

I.N. Akhmedova^{1,2}, T.E. Verbakh, PhD^{1,2}, O.A. Kicherova, PhD¹, A.T. Aliev¹

¹ Tyumen State Medical University

² Tyumen Hospital of the West Siberian Medical Center of the FMBA of Russia

Contact person: Ilfira N. Akhmedova, abubyackirova.ilfira@yandex.ru

Relevance. Working in the conditions of the Far North (FN), including the shift method of labor organization, is a significant burden on the autonomic nervous system (ANS), which provides the adaptive capabilities of the human body. Adverse external influences in the absence of proper mechanisms for the adaptation of the ANS can lead to the development of diseases and disorders of the psycho-emotional sphere in workers. At the same time, it is known that the possibilities of vegetative regulation are also determined by a genetic predisposition. However, in our opinion, insufficient attention is currently being paid to this issue in the framework of pre-nosological diagnostics and preventive measures for shift workers.

The aim is to analyse genetic predictors of vegetative regulation in the Far North.

Material and methods. The research published in the Russian and international scientific libraries eLibrary, PubMed, CyberLeninka is analyzed. The review included fundamental publications from 1975 to the present.

Results and conclusions. In this article, groups of genes have been formed that are of the greatest interest in studying the genetic predictors of the functioning of the ANS in the Arctic. These include genes involved in thermoregulation; genes related to the metabolic characteristics of FN residents; a gene induced by hypoxia; a gene responsible for vascular tone; genes regulating the psycho-emotional state and a gene for the neurotrophic factor of the brain. Taking into account these genetic features of autonomous regulation, it is possible to predict the adaptive capabilities of an employee in the conditions of the Far North and plan preventive measures.

Keywords: autonomous regulation, adaptation gene, Arctic