

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ACE С СОСТОЯНИЕМ ГАЗОТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Даутова А.З.¹, Усманова С.Р.¹, Шамратова В.Г.¹

¹ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет», Уфа, Россия, e-mail: magna-08@mail.ru

В работе изучены ассоциации основных показателей газового режима крови с I/D полиморфизмом гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Нами оценивалось влияние наследственного фактора и двигательной активности на показатели кислородтранспортной системы организма. С помощью дисперсионного анализа было установлено влияние полиморфизма гена АПФ на ряд показателей газотранспортной системы организма в зависимости от уровня двигательной активности (ДА) юношей. Результаты проведенного исследования показали, что различия в кислородном обеспечении тканей генетически детерминированы, однако фенотипическое проявление наблюдается только при определенном уровне двигательной активности. Возрастающие при аэробной деятельности потребности клетки в O₂ обеспечиваются компенсаторными реакциями системы кислородообеспечения, направленными на преодоление кислородного дефицита в клетках. Наиболее отчетливо влияние ДА на учтенные показатели проявлялось у носителей генотипа I/I.

Ключевые слова: кислородтранспортная система (КТС), ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), двигательная активность.

CORRELATION BETWEEN POLYMORPHISM OF THE ACE GENE WITH THE STATE OF GAS-TRANSPORTION SYSTEM IN PERSONS WITH DIFFERENT LEVEL OF MOTOR ACTIVITY

Daytova A.Z.¹, Usmanova S.R.¹, Shamratova V.G.¹

Bashkir State University, Ufa, Russia, e-mail: magna-08@mail.ru

We studied the association of core indicators of blood gas regime with I/D polymorphism of angiotensin - converting enzyme. We had evaluated the effect of genetic factors and motor activity on the oxygen – transport system. Using analysis of variance ACE gene polymorphism was found to influence on a number of indicators of the gas transportation system of the body, depending on the level of boys physical activity. Results of the study showed that the difference in the oxygen supply of tissues is genetically determined, but the phenotype observed only under the certain level of physical activity. Increasing oxygen needs of cells at aerobic activity are provided by compensatory reactions of system oxygen supply aimed at overcoming the shortage of oxygen in the cells. Most clearly the influence of motor activity on discounted rates has manifested in genotype I/I.

Keywords: oxygen – transporting system, angiotensin – converting enzyme (ACE), physical activity.

Система транспорта кислорода от альвеол до мест его потребления состоит из ряда физиологических компонентов различных рангов, которые при физических нагрузках в зависимости от уровня потребления кислорода мобилизуются в различной степени [5]. Сохранение баланса между доставкой и потреблением O₂ при возрастании кислородного запроса определяется характером и интенсивностью энергетических ресурсов в организме [2]. Повышенная аэробная деятельность, сопровождающаяся ростом утилизации O₂ клетками, требует более эффективной работы кислородтранспортной системы (КТС).

Широко известным фактом является зависимость выносливости спортсменов от показателей функции внешнего дыхания и максимального потребления кислорода. В то же время возможность человека переносить физические нагрузки в значительной мере зависит

от индивидуальных особенностей физиологической реактивности, скорости включения и эффективности деятельности механизмов срочной адаптации. Индивидуальные различия в степени таких адаптационных изменений во многом обусловлены генетическими факторами, определяющими наследственную предрасположенность к выполнению физических нагрузок различной интенсивности и длительности [1]. Вместе с тем остаются малоизученными особенности генетической детерминации у людей с разным уровнем повседневной активности, так как при мышечной деятельности требования к КТС организма возрастают.

Исследование спектра генетических маркеров, ассоциированных с развитием и проявлением физических качеств, показало, что к их числу относится I/D полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), участвующего в регуляции сосудистого тонуса посредством синтеза ангиотензина II [1; 4].

В этой связи представляет интерес изучение влияния полиморфизма гена АПФ на показатели газотранспортной системы организма в зависимости от двигательной активности человека.

Материалы и методы исследования

Обследовано 93 клинически здоровых юноши 20-22-летнего возраста. Гематологические исследования проводили с помощью анализатора ADVIA 60 производства BAYER (Германия). В крови определяли количество эритроцитов, концентрацию гемоглобина (Hb), гематокрит (Ht), средний объем эритроцитов (MCV) и среднюю концентрацию Hb в эритроците (MCHC). На аппарате RAPIDLAB865 фирмы BAYER (Германия) измеряли pO_2 и pCO_2 , кислородную сатурацию ($satO_2$), а также содержание оксигемоглобина (HbO_2), фетального Hb (FetHb) и карбокси Hb – ($HbCO$).

ДНК была выделена из периферической крови человека стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Анализ полиморфного локуса АПФ (I/D) осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК с помощью соответствующих праймеров. Продукты амплификации анализировались электрофоретически в 7%-ном полиакриламидном геле. Генотипирование проводилось на кафедре генетики БГПУ им. М. Акмуллы под руководством проф. В.Ю. Горбуновой.

При изучении влияния уровня двигательной активности (ДА) на состояние КТС выборку обследованных разделили на три группы, в соответствии с рекомендациями ВОЗ: 1-ю группу составили студенты с низкой двигательной активностью (31 чел), занимающиеся физическими упражнениями менее 150 минут в неделю; 2-ю – с умеренной ДА (33 чел), занимающиеся спортом 150–300 минут в неделю; и 3-ю студенты – спортсмены, организованно занимающиеся спортом (29 чел).

Физическую выносливость оценивали путем расчета кардиореспираторного индекса - КРИС (в модификации М. Самко). У испытуемых последовательно проводили измерение артериального давления. Затем с помощью сфингомометра определяли максимальное давление выдоха, с помощью спирометра - жизненную емкость легких, оценивали максимальную задержку дыхания.

Формула для расчета кардиореспираторного индекса:

$$\text{КРИС} = ((\text{ЖЕЛ} * 10) + \text{МДВ} + \text{МЗД} + \text{В}) / (\text{САД} + \text{ДАД} + \text{ЧСС}),$$

где САД - систолическое артериальное давление (мм. рт. ст.), ДАД - диастолическое артериальное давление (мм. рт. ст.), ЧСС - частота сердечных сокращений (уд./мин), ЖЕЛ - жизненная емкость легких (л), МЗД - максимальная задержка дыхания (сек), МДВ - максимальное давление выдоха (мм. рт. ст.), возраст - полное количество лет.

КРИС определялся в адинамической (КРИС ад.) и динамической фазах – после выполнения пятиминутной физической нагрузки на велотренажере (дистанция составляла 1600 метров).

Процент снижения индекса (КРИС%) после выполняемой нагрузки рассчитывали по формуле:

$$\text{КРИС}\% = ((\text{КРИС ад.} - \text{КРИС д.}) * 100\%) / \text{КРИС ад.},$$

где КРИС ад. - показатель физической выносливости в адинамической фазе; КРИС д. - величина индекса после динамической фазы.

Снижение индекса до 5% говорит о хорошей физической форме человека и высокой выносливости; от 6 до 17% означает, что испытуемый практически здоров, но не тренирован. Падение от 15 до 30% свидетельствует о плохой физической форме и свыше 35% - о наличии патологий дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Статистическую обработку результатов проводили методом двухфакторного дисперсионного анализа с помощью программного обеспечения Statistica 5.5 for Windows. В работе оценивалось влияние на КТС юношей двух факторов. Первый фактор - наследственная предрасположенность – представлен тремя градациями: D/D - 1, I/D - 2 и I/I - 3. Во втором факторе – двигательная активность - выделили также три градации: 1-я – низкая ДА (4), 2-я – умеренная ДА (5), и 3-я – высокая ДА (6). Достоверность различий средних величин вычисляли по критерию Стьюдента.

Результаты исследования

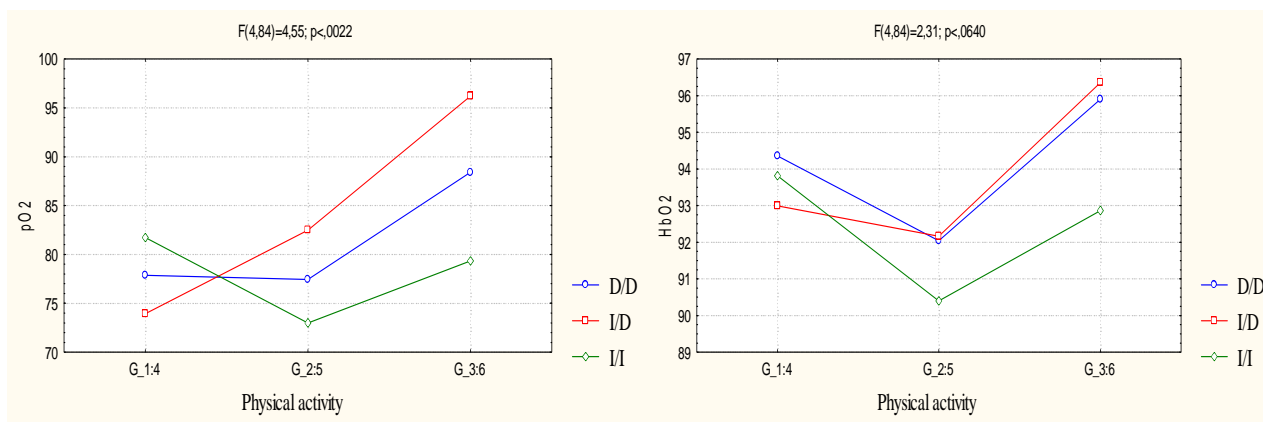
Наиболее изученным генетическим маркером физической работоспособности является I/D полиморфизм гена АПФ. Известно, что I/I генотип предъявляет наиболее высокие требования к КТС, и носители данного генотипа демонстрируют высокую

физическую выносливость. D/D генотип распространен у спортсменов, которым в процессе их профессиональной деятельности требуются силовые и скоростные качества [1; 4; 7].

Результаты проведенного нами исследования показывают, что различие в кислородном обеспечении тканей генетически детерминировано, однако фенотипическое проявление наблюдается только при определенном уровне двигательной активности. Эта закономерность отчетливо демонстрируется на примере таких важных показателей, как pO_2 и HbO_2 , характеризующих функционирование системы внешнего дыхания – легочной вентиляции и газообмена.

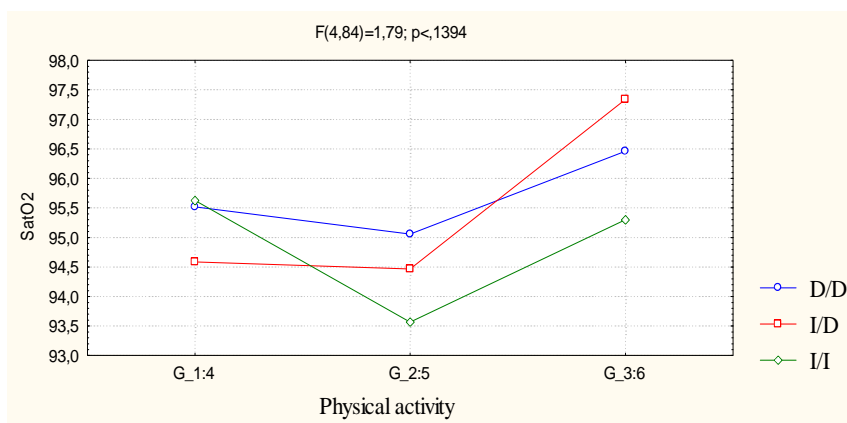
На рис. 1 представлены результаты оценки влияния двух факторов на HbO_2 , pO_2 и $SatO_2$.

Видно, что при низкой ДА показатели pO_2 , HbO_2 и $SatO_2$ у обладателей изученных полиморфных вариантов АПФ практически не отличаются. Разница проявляется при умеренной и усиливается при высокой двигательной активности. Причем у лиц с генотипом I/I величина pO_2 достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем при генотипе I/D. Учитывая, что генотип I/I ассоциирован с высокими аэробными потребностями организма, обнаруженный нами более низкий уровень в крови pO_2 , $SatO_2$ и HbO_2 , может говорить о том, что это обусловлено усиленной утилизацией кислорода мышцами.



а)

б)



в)

Рис. 1: а) влияние генотипа и физической активности на pO_2 (фактор ДА $p=0,001$; совместное влияние $p=0,002$); б) HbO_2 (фактор ACE $p=0,04$ и ДА $p=0,000037$); в) на $SatO_2$ (фактор ДА $p=0,008$) (по данным дисперсионного анализа)

По мнению Ахметова И.И. (2010), повышение максимального потребления кислорода у спортсменов - носителей аллеля *I в процессе тренировок сопровождается снижением объема вентилируемого воздуха, что обеспечивает увеличение экономичности дыхания и рациональный путь адаптации сердечно-сосудистой и дыхательной систем к физическим нагрузкам.

Рис. 2 демонстрирует влияние гена АПФ и двигательной активности на pCO_2 . Причем уровень pCO_2 значительно различается в группах обследованных: у носителей генотипа I/I он достоверно выше, чем при D/D ($p<0,05$).

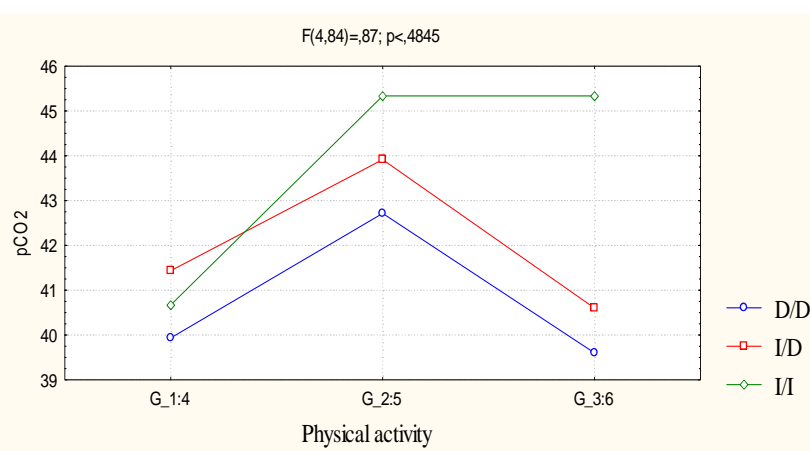


Рис. 2. Влияние генотипа и физической активности на pCO_2 (фактор ДА: $p=0,01$) (по данным дисперсионного анализа)

Увеличение скорости потребления клетками O_2 приводит к росту выделения pCO_2 , вызывая следующую цепочку событий: увеличивается pCO_2 и уменьшается pO_2 в альвеолах, снижается уровень оксигенации крови в капиллярах легких, снижается $SatO_2$ [3].

Существуют разные механизмы повышения эффективности транспорта O_2 при возрастании потребностей в кислороде клеток. К их числу относится синтез дополнительных молекул фетального гемоглобина, обладающего повышенным сродством к O_2 . Концентрация в крови FetHb, как нами было показано ранее, при возрастании уровня ДА отрицательно коррелирует как с pO_2 , так и $SatO_2$ [6].

Из рис. 3, иллюстрирующего результаты дисперсионного анализа, видно, что если при низкой ДА влияние генетического фактора практически не сказывается на уровне FetHb, то при возрастающей мышечной деятельности его влияние становится очевидным. Причем у юношей с генотипом I/I, характеризующихся умеренной и высокой ДА, отмечается

статистически значимо более высокий уровень FetHb по сравнению с обладателями генотипа I/D и D/D ($p > 0,05$).

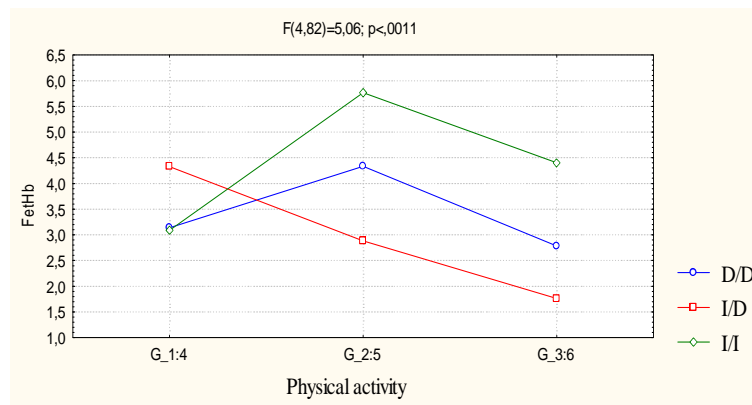


Рис. 3. Влияние генотипа и физической активности на FetHb. Фактор ACE: $p=0,04$; совместное влияние $p=0,001$ (по данным дисперсионного анализа)

Анализ распределения соотношения юношей с разным уровнем FetHb подтверждает данное заключение: доля лиц с повышенным уровнем FetHb существенно выше среди обладателей генотипа I/I, чем у носителей генотипа D/D.

Синтез FetHb обеспечивает, как известно, длительную и стабильную адаптацию к кислородному дисбалансу. Очевидно, у лиц с высокой двигательной активностью при возрастающей потребности клеток в кислороде функционирование этого механизма способно восстановить баланс между доставкой и потреблением O_2 .

Таким образом, индивидуальная выраженность компенсаторной реакции со стороны КТС имеет генетически обусловленный механизм регуляции, который проявляется в условиях повышенного кислородного запроса при активной физической деятельности. В этой связи представляет интерес изучение влияния генетического фактора на толерантность организма к физическим нагрузкам, оцениваемую по снижению величины кардиореспираторного индекса после выполнения дозированной физической нагрузки. Выяснилось, что по данному показателю генетическая детерминация также проявляется только у лиц, занимающихся спортом (рис. 4).

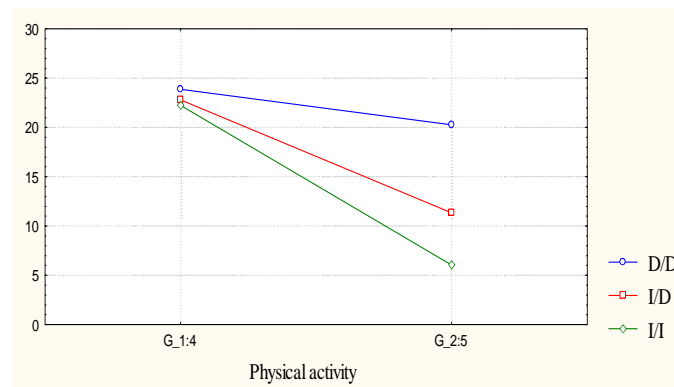


Рис. 4. Влияние генотипа и физической активности на КРИС% (фактор ДА $p=0,015$)

При этом лица с генотипом I/I АПФ характеризуются наиболее выраженной способностью переносить физические нагрузки, а D/D, напротив, имеют самую низкую толерантность, представители I/D варианта занимают промежуточное положение. В ряду генотипов АПФ I/I → АПФ I/D → АПФ D/D происходит повышение КРИС%, что согласуется с литературными данными о связи между I/D полиморфизмом и физической работоспособностью человека [8].

Вывод. Анализ полученных результатов свидетельствует о наличии генетической предрасположенности людей к выполнению физических нагрузок различной интенсивности. Причем фенотипическое проявление наблюдается только при высокой двигательной активности: возрастающие при аэробной деятельности потребности клетки в O₂ обеспечиваются компенсаторными реакциями системы кислородообеспечения, направленными на преодоление кислородного дефицита в клетках.

Список литературы

1. Ахметов И.И. Влияние полиморфизмов генов ACEи BDKRB2 на аэробные возможности спортсменов // Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта. – 2010. – № 3 (16). – 1-5 с.
2. Граевская Н.Д., Карпман В.Л., Лемус В.Б. и др. Спортивная медицина. - М. : Физкультура и спорт, 1987. - С. 304.
3. Кривошеков С.Г., Диверт Г.М., Диверт В.Э. Реакция тренированных к задержке дыхания лиц на прерывистую нормобарическую гипоксию // Физиология человека. - 2007. - Т. 33. - № 3. - С. 75-80.
4. Рогозкин В.А., Назаров И.Б., Казаков В.И. Генетические маркеры физической работоспособности человека // Теория и практика физической культуры. – 2000. – № 12. – С. 34-36.
5. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. - М. : Медицина, 1988. – 145 (288).
6. Шамратова В.Г., Усманова С.Р. Биохимические и физиологические механизмы влияния курения на кислородный статус организма юношей с различным уровнем физической активности / Шамратова В.Г., Усманова С.Р. // Вестник Башкирского университета. - 2013. - Т. 18. - № 4. - С. 1050-1053.
7. Saunders C.J. The bradykinin beta 2 receptor (BDKRB2) and endothelial nitric oxide synthase 3 (NOS3) genes and endurance performance during Ironman Triathlons / C.J. Saunders, S.L. Xenophontos, M.A. Cariolou et al. // Hum Mol Genet. – 2006. – V. 15 (6). – P. 979-987.

8. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes / I.B. Nazarov [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. - 2001. - No. 9. - P. 797-801.

Рецензенты:

Ибрагимов Р.И., д.б.н., профессор кафедры биохимии и биотехнологии, ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет», г. Уфа;

Новоселова Е.И., д.б.н., профессор, заведующая кафедрой экологии, ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет», г. Уфа.