

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПИЧЕСКОГО ПРОЯВЛЕНИЯ I/D ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АПФ (НА ПРИМЕРЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ФИЗИЧЕСКОЙ ВЫНОСЛИВОСТИ)

Аюпова А.Р.¹, Шамратова В.Г.¹, Исаева Е.Е.¹

¹ГОУ ВПО «Башкирский государственный университет», Уфа, e-mail: gamma151095@gmail.com

Функциональные резервы сердечно-сосудистой системы (ССС) и физические возможности организма зависят от взаимодействия генетических и средовых факторов, таких как уровень двигательной активности, степень тренированности и другие. Одним из наиболее значимых полиморфизмов, ассоциированных с формированием физических качеств человека и адаптацией ССС к физическим нагрузкам, является I/D полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). В представленной работе изучены гендерные особенности функционирования аппарата кровообращения и физическая выносливость у носителей разных генотипов I/D полиморфизма гена АПФ. В исследовании приняло участие 118 юношей и 103 девушки 18-21-летнего возраста, признанных здоровыми по результатам ежегодного диспансерного осмотра. Адаптационные возможности ССС оценивались по коэффициенту выносливости, адаптационному потенциалу, индексу Робинсона (ИР), типу саморегуляции кровообращения. Физическую выносливость определяли по величине кардиореспираторного индекса. С помощью дисперсионного анализа установлено, что генотип достоверно влияет на показатели, характеризующие деятельность ССС, генетический фактор в сочетании с полом - на толерантность к физической нагрузке. При этом уровень физического состояния и энергетический потенциал ССС (ИР) увеличиваются в ряду DD - ID - II, что подтверждает литературные данные об ассоциации аллели I с выносливостью. У девушек высокий уровень толерантности к физической нагрузке выявляется среди носителей генотипа DD.

Ключевые слова: ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), сердечно-сосудистая система, физическая выносливость.

GENDER FEATURES OF THE PHENOTYPIC MANIFESTATION OF I/D POLYMORPHISM OF THE ACE (ON THE EXAMPLE OF INDICATORS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM AND PHYSICAL ENDURANCE)

Ayupova A.R.¹, Shamratova V.G.¹, Isaeva E.E.¹

¹Bashkir State University, Ufa, e-mail: gamma151095@gmail.com

The functional reserves of the cardiovascular system and the physical capabilities of the body depend on the interaction of genetic and environmental factors, such as the level of motor activity, the degree of fitness and others. One of the most significant polymorphisms associated with the formation of human physical qualities and the adaptation of the cardiovascular system to physical loads is the I / D polymorphism of the angiotensin converting enzyme (ACE) gene. In the work presented, the gender features of the circulatory system functioning and physical endurance in carriers of different genotypes of I / D polymorphism of the ACE gene have been studied. The study involved 118 young men and 103 girls 18-21 years of age, recognized healthy by the results of an annual check-up. The adaptation capacity of the cardiovascular system was assessed by the endurance factor, adaptive potential, Robinson index (IR) and the type of self-regulation of blood circulation. Physical endurance was determined from the value of the cardiorespiratory index. With the help of the analysis of variance it has been established that the genotype significantly influences the indices characterizing the activity of the cardiovascular system, the genetic factor in combination with the sex affects the tolerance for physical activity. At the same time, the level of physical state and the energy potential of the cardiovascular system (IR) increase in the series DD-ID-II, which confirms the literature data on the association of allele I with endurance. In girls, a high level of tolerance to physical activity is detected among carriers of the DD genotype.

Keywords: Angiotensin converting enzyme (ACE), cardiovascular system, physical endurance.

Альтернативные варианты одного и того же гена (аллели), ассоциированные со специфическими особенностями метаболизма, определяют физические возможности организма и адаптационные резервы кардиореспираторной системы [1]. К числу ключевых

функционально значимых полиморфизмов, связанных с развитием и проявлением физических качеств человека и состоянием ССС, относится ген ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [2]. Продукт данного гена расщепляет неактивный пептид – ангиотензин I в активный октапептид - ангиотензин II (путем удаления 2 аминокислот - лейцин и гистидин), который обладает мощным сосудосуживающим действием. Помимо превращения ангиотензина I в ангиотензин II АПФ ухудшает образование брадикинина и других вазоактивных пептидов, которые уменьшают тонус сосудов и снижают артериальное давление [3]. В соответствии с наличием или отсутствием вставки Alu-повторов 287 п.н. в 16 интроне в данном гене различают следующие генотипы: II – гомозигота по наличию вставки, DD – гомозигота по отсутствию вставки, ID – гетерозигота [4]. Было определено, что у носителей полиморфного варианта DD отмечается высокий уровень АПФ в крови по сравнению с лицами с генотипом II гена АПФ, где уровень данного фермента был в два раза ниже [5]. При этом гетерозиготы – ID генотип - имели промежуточное значение АПФ. Также была отмечена тенденция снижения частоты первого аллеля I и увеличения частоты второго аллеля D при гипертонии [6]. Имеется связь между определенным генотипом гена АПФ и физической выносливостью, выявлены различия в детерминации тканей в кислородном обеспечении; так, генотип II ассоциирован с высокой аэробной потребностью организма, обусловленной усиленной утилизацией кислорода мышцами при высокой физической нагрузке, при этом возникают компенсаторные реакции системы кислородообеспечения, направленные на преодоление кислородного дефицита в клетках. Было доказано, что у гомозигот по аллели D гена АПФ преобладают анаэробные механизмы окисления субстрата. Таким образом, лица, имеющие генотип II, предрасположены к видам спорта, где необходима выносливость, а носители генотипа DD – скоростно-силовым [7].

Целью настоящей работы явилось изучение гендерных особенностей показателей сердечно-сосудистой системы и физической выносливости у носителей разных генотипов I/D полиморфизма гена АПФ.

Материалы и методы исследования

Обследованы юноши (n=175) и девушки (n=121) 19-22-летнего возраста, которые признаны здоровыми согласно результатам ежегодного диспансерного осмотра (не имели определенных клинических проявлений сердечно-сосудистых, острых респираторных и хронических заболеваний). Студенты подтвердили свое добровольное согласие на участие в исследовании.

Для генетического исследования осуществлялось использование ДНК, которая была выделена из клеток крови с помощью фенольно-хлороформной экстракции. Методом полимеразной цепной реакции ДНК на амплификаторе «Терцик» был проведен анализ

полиморфного локуса гена АПФ, для амплификации осуществлялось использование ДНК-полимераза *Thermus aquaticus* производства компании «Силекс». Проведение генетического анализа осуществлялось на базе кафедры генетики БГПУ им. М. Акмуллы.

У всех испытуемых проводили измерение систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД, мм рт. ст.), частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), посредством сфингометра - максимального давления выдоха (МДВ, мм рт. ст.), путем спирометра - жизненной емкости легких (ЖЕЛ, л) с определением максимальной задержки дыхания (МЗД, сек). В соответствии с полученными данными произвели расчет показателей, которые характеризуют функциональные возможности ССС и физическую выносливость организма.

Коэффициент выносливости (КВ) высчитывается по формуле А. Квааса:

$$КВ = (ЧСС \times САД \times 10) / ПД,$$

где ПД – пульсовое давление – разница между САД и ДАД (мм рт. ст.). Показателем нормы является величина в 16 усл. ед., увеличение КВ свидетельствует о детренированности ССС, уменьшение показателя – об усилении ССС.

Индекс адаптационного потенциала (АП) по М.В. Антроповой рассчитывается по формуле:

$$АП = 0.0011(ЧСС) + 0.014(САД) + 0.008(ДАД) + 0.009(МТ) - 0.009(Р) + 0.014(В) - 0.27,$$

где Р - рост (см); МТ - масса тела (кг); В – возраст (лет). Показатель ниже 2.1 говорит об удовлетворительной адаптации; 2.1–2.6 – о напряжении механизмов адаптации; выше 2.7 - неудовлетворительной адаптации; 4.3 и выше – срыве адаптации.

Индекс Робинсона (ИР) используется для оценки уровня обменно-энергетических процессов, происходящих в организме. $ИР = ЧСС \times САД / 100$.

По этому показателю косвенно можно судить о потреблении кислорода миокардом: ниже среднего - ИР более 95, средний - 94–85, выше среднего - 84–70, высокий - менее 70.

Тип саморегуляции кровообращения (ТСК) оценивает уровень напряжения ССС при действии факторов внешней среды. ТСК определяется формулой: $ТСК = (ДАД / ЧСС) \times 100$.

ТСК от 90 до 110 отражает сердечно-сосудистый тип. Индекс выше 110 характеризует сосудистый тип саморегуляции кровообращения, который свидетельствует о ее экономизации, повышении функциональных резервов организма; если менее 90 – сердечный.

Оценка уровня физического состояния (УФС) осуществляется по формуле:

$$УФС = (700 - 3 \times ЧСС - 2,5 \times АД_{ср} - 2,7 \times В + 0,28 \times МТ) / (350 - 2,6 \times В + 0,21 \times Р),$$

где $АД_{кр}$ - среднее артериальное давление (определяется как сумма диастолического давления и 1/3 разности между САД и ДАД) (мм рт. ст.). У здоровых юношей со средним уровнем физического состояния показатель варьирует в диапазоне 0,526-0,675, для девушек

0,366–0,475 усл. ед.

Оценку физической выносливости производили посредством расчета кардиореспираторного индекса - КРИС (в модификации М. Самко), с помощью определения адаптации ССС к дозированным физическим нагрузкам. Определение КРИС осуществлялось в динамической фазе (КРИС ад.), которая соответствует 10-минутному отдыху, и в динамической фазе (КРИС д.) – после выполнения физической нагрузки на велотренажере в течение 5 минут со средней скоростью 20 км/ч (при дистанции 1600 метров).

Формула для расчета кардиореспираторного индекса:

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

У спортсменов величина КРИС ад. составляет от 1,000 и выше; у нетренированных, но здоровых людей средний уровень колеблется от 0,800 до 0,900, низкий уровень составляет 0,700-0,600. У людей с различными расстройствами сердечно-сосудистой и дыхательной системы - 0,500.

Толерантность к физической нагрузке оценивалась с помощью определения процента снижения индекса (КРИС%) после выполняемой нагрузки, который рассчитывали по формуле: $\text{КРИС}\% = ((\text{КРИС ад.} - \text{КРИС д.}) * 100\%) / \text{КРИС ад.}$

У хорошо тренированных людей наблюдается уменьшение величины КРИС до 15% исходной величины. У нетренированных, но практически здоровых людей наблюдается падение величины КРИС на 16-30%, а у людей с различными сердечно-сосудистыми и дыхательными расстройствами – на 31-65%.

Статистическая обработка результатов осуществлялась посредством программного обеспечения Statistica 10.0. Для определения влияния наследственного фактора и пола использовался двухфакторный дисперсионный анализ.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам двухфакторного дисперсионного анализа было выявлено как достоверное раздельное влияние генетического фактора и пола, так и их сочетания на ряд показателей деятельности ССС и физической выносливости организма (таблица).

Влияние наследственного фактора, пола и их сочетания на показатели сердечно-сосудистой системы и физической выносливости

| Параметры | Пол | Полиморфный вариант гена АПФ | Совместное влияние обоих факторов |
|-----------|----------|------------------------------|-----------------------------------|
| ТСК | p=0,0092 | – | – |
| КВ | p=0,0074 | – | – |

| | | | |
|----------|----------|----------|----------|
| ИР | – | p=0,0086 | – |
| УФС | – | p=0,0073 | – |
| КРИС ад. | p=0,0059 | – | – |
| КРИС % | – | p=0,032 | p=0,0069 |

Примечание: отмечены только достоверные влияния ($p < 0,05$; $p < 0,01$).

Выяснилось, что у девушек, судя по величине ТСК ($87,42 \pm 1,22$), преобладает сердечный тип саморегуляции кровообращения, характеризующийся повышенной потребностью организма в кислороде и менее эффективным кровоснабжением органов [8, с. 22], для юношей характерен сердечно-сосудистый тип саморегуляции кровообращения (ТСК $96,98 \pm 1,04$). Величина КВ у девушек оказалась выше по сравнению с юношами ($19,70 \pm 0,47$ и $15,59 \pm 0,34$ соответственно), что говорит о более напряженном функционировании у них ССС. При этом более чем 70% девушек имеют низкий уровень КРИС ад. ($0,700-0,600$), что соответствует пониженному уровню тренированности ССС, у юношей более половины имеют средний уровень тренированности ($0,800-0,900$). Для указанных показателей не установлено влияния рассматриваемого генетического фактора.

I/D полиморфизм гена АПФ ассоциируется с индексом Робинсона и уровнем физического состояния (рис. 1 и 2): у обладателей генотипа II, энергетический потенциал ССС и УФС выше по сравнению с носителями других генотипов. При этом у юношей генотипические различия проявляются более выражено, чем у девушек (значения ИР составляют у юношей: II- $86,61 \pm 2,83$, ID – $93,95 \pm 1,86$, DD - $101,37 \pm 2,53$; у девушек: II- $82,76 \pm 4,61$, ID – $90,03 \pm 2,70$, DD – $94,21 \pm 2,70$; значения УФС у юношей: II – $0,69 \pm 0,02$, ID – $0,66 \pm 0,01$, DD – $0,60 \pm 0,02$; у девушек: II – $0,67 \pm 0,03$, ID – $0,64 \pm 0,02$, DD – $0,63 \pm 0,12$ соответственно).

На сегодняшний день известно, что инсерционно-делеционный полиморфизм гена АПФ имеет тесную связь с определенным типом энергообеспечения. Генотип II ассоциирован с высокой аэробной потребностью организма, обусловленной усиленной утилизацией кислорода мышцами при высокой физической нагрузке. Очевидно, этим фактом объясняется высокий уровень адаптации ССС, обнаруженный среди обладателей генотипа II. При этом у девушек деятельность аппарата кровообращения генетически детерминирована в меньшей степени, чем у юношей. По данным Ахметова И.И., повышение максимального потребления кислорода у носителей генотипа II в процессе тренировок сопровождается снижением объема вентилируемого воздуха, таким образом, это обеспечивает экономизацию работы дыхательной и сердечно-сосудистой систем во время физических нагрузок [9].

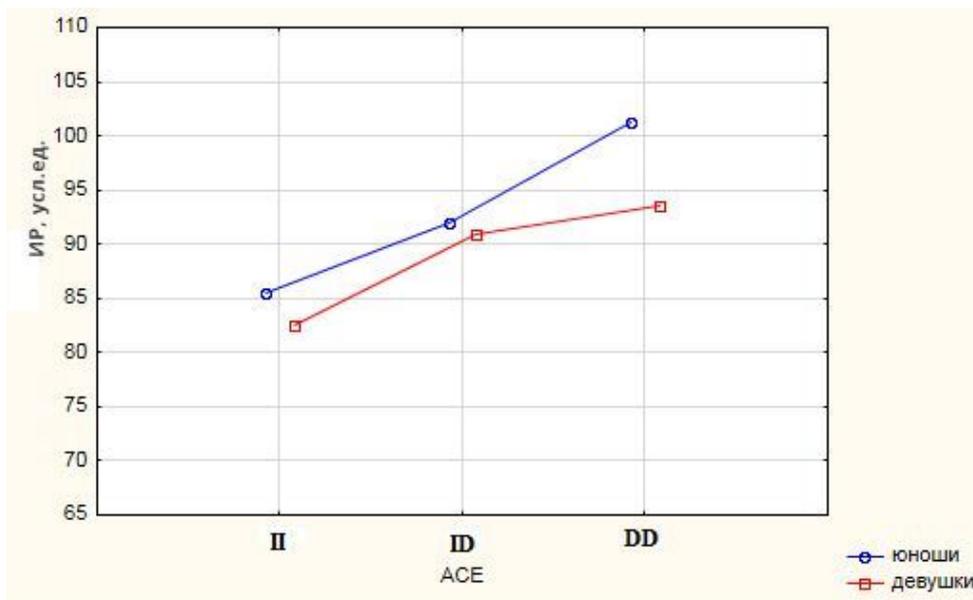


Рис. 1. Влияние наследственного фактора на ИП (по данным дисперсионного анализа, $p=0,0086$). II, ID, D/D генотипы гена АПФ

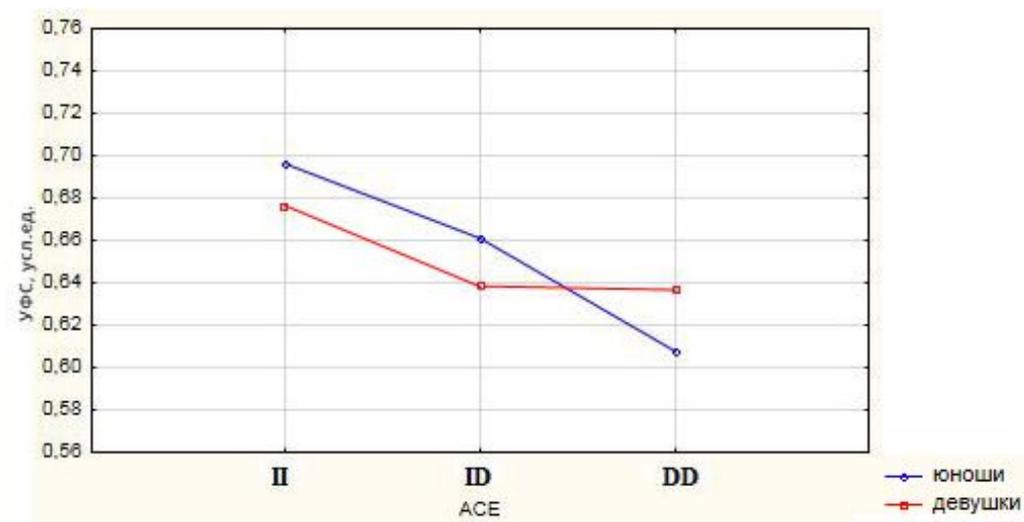


Рис. 2. Влияние наследственного фактора на УФС (по данным дисперсионного анализа, $p=0,0073$). II, ID, D/D генотипы гена АПФ

Наследственный фактор отдельно и в сочетании с полом оказывает влияние на толерантность ССС к дозированным физическим нагрузкам ($p \leq 0,01$). Видно (рис. 3), что у девушек, в отличие от юношей, варианты ID полиморфизма гена АПФ значительно сказываются на величине КРИС %.

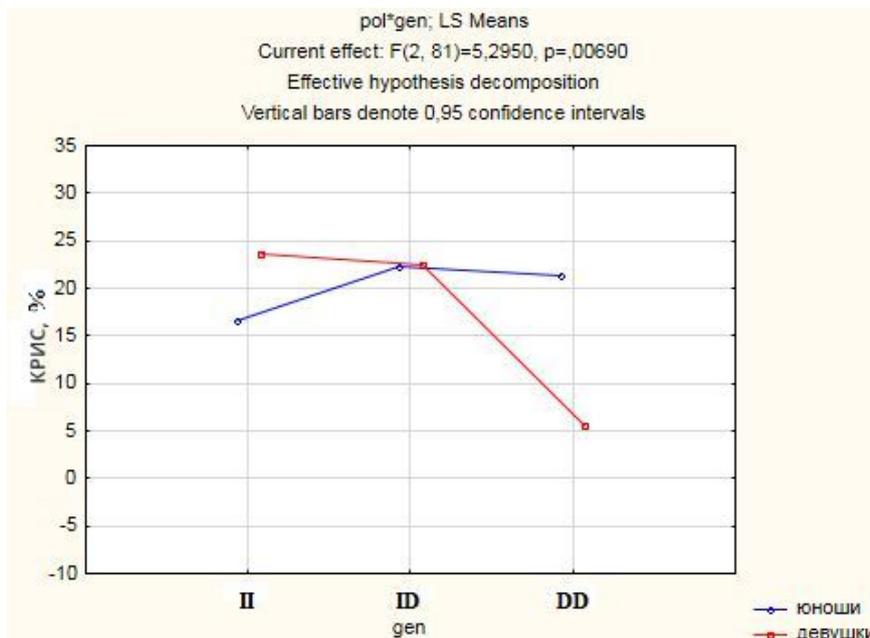


Рис. 3. Совместное влияние пола и гена на толерантность к физической нагрузке (по данным дисперсионного анализа, $p=0,0069$). I/I, I/D, D/D генотипы гена АПФ

У носителей аллели I гена АПФ показатели КРИС % имеют несущественные гендерные отличия и находятся на уровне, который соответствует умеренной переносимости физической нагрузки (16-30%) [10, с. 416]. Одновременно у девушек с генотипом DD выявлен высокий уровень толерантности к физической нагрузке не только по сравнению с девушками других генотипов, но и с юношами с тем же генотипом (КРИС% составляют у девушек с генотипами II – $23,70 \pm 3,91$, ID – $22,26 \pm 1,67$, DD – $5,41 \pm 1,99$ соответственно, у юношей II – $16,07 \pm 2,84$, ID – $22,06 \pm 2,69$, DD – $21,34 \pm 2,63$), что говорит о достаточно высоком уровне адаптации сердечно-сосудистой системы к нагрузкам.

Заключение

Таким образом, в проведенном исследовании продемонстрировано наличие половой специфики в фенотипическом проявлении признаков, которые контролируются геном АПФ. У юношей влияние наследственного фактора отчетливее сказывается на показателях деятельности ССС, у девушек – на толерантности к физической нагрузке.

Список литературы

1. Оценка суммарного вклада аллелей генов в определение предрасположенности к спорту / И.В. Астратенкова [и др.] // Теория и практика физической культуры. – 2008. – № 3. – С. 67-72.
2. Ахметов И.И. Молекулярная генетика спорта: монография. – М.: Советский спорт,

2009. – 268 с.

3. Изучение индивидуальных особенностей генетического статуса высококвалифицированных спортсменов / Е.Б. Морозова [и др.] // Спортивная медицина. – 2014. - № 3. – С. 19-28.
4. Использование молекулярно-генетических методов для прогноза аэробных и анаэробных возможностей у спортсменов / И.И. Ахметов [и др.] // Физиология человека. – 2008. – Т. 34. – № 3. – С. 86-91.
5. Montgomery H.E. Association of the angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training / H.E. Montgomery, P. Clarkson, C.M. Dollery et al. / Circulation. - 1997. - Vol. 96. - P. 741-747.
6. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у людей с гипертонической болезнью и хронической формой ИБС / М.Ю. Котловский [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11-1. – С. 49-52.
7. Кочергина А.А., Яковлев А.А. Подготовка лыжников-гонщиков с учетом генетического обследования по генам ACE и PPARA // Ученые записки университета им. Лесгафта. – 2014. - № 7 (113). – С. 104-109.
8. Петров С.В. Особенности механизмов формирования типов саморегуляции кровообращения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.17. – Москва, 1996. – 134 с.
9. Ахметов И.И. Влияние полиморфизмов генов ACE и BDKRB2 на аэробные возможности спортсменов // Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта. – 2010. – № 3 (16). – С. 6-9.
10. Woods D.R. The ACE I/D polymorphism and human physical performance / D.R. Woods, S.E. Humphries, H.E. Montgomery // Trends Endocrinol. Metab. – 2000. – 11. – P. 416–420.